

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1925-1926 N° 128

Dyshématopoïèse et Cancer

Anémie splénique

Forme clinique des Tumeurs secondaires des Os

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 28 Juin 1926

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Hadi BEN-RAÏS

Né à TUNIS (Tunisie), le 6 Mars 1899



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

—
1926

DYSHÉMATOPOIÈSE ET CANCER
ANEMIE SPLENIQUE — FORME CLINIQUE
DES TUMEURS SECONDAIRES DES OS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1925-1926 N° 128

Dyshématopoïèse et Cancer

Anémie splénique

Forme clinique des Tumeurs secondaires des Os

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 28 Juin 1926

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Hadi BEN-RAÏS

Né à TUNIS (Tunisie), le 6 Mars 1899



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

—
1926

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. H. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.).

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	COMMANDEUR
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	COLLET
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	PAVIOT
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	MARTIN (Etienne)
Pharmacologie	COURMONT (P.)
	PIE
	LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — — Chimie minérale	BARRAL
— — — Urologie	GAYET

CHARGE DE COURS COMPLEMENTAIRE

Stomatologie	TELLIER
--------------------	---------

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	CORDIER (V.)	MAZEL
GARIN	DUROUX	ROUBIER	SANTY
SAVY	TRILLAT	FAVRE	DUNET
FROMENT	SARVONAT	BONNET	CHALIER (André)
TIEVENOT (Lucien)	FLORENCE (G.)	RHENTER	CHALIER (Joseph)
PIERY	ROCHAIX		NOEL
			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. ROQUE, président; BONNET, assesseur
CORDIER et CHALIER J., agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation



A MON PÈRE, A MA MÈRE,

En témoignage de ma vive affection et de ma profonde reconnaissance.

A MES ONCLES

A MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUE,

Professeur de clinique médicale,

Officier de la Légion d'honneur.

Qui nous fait le grand honneur de
présider cette thèse, dont il nous a
inspiré le sujet.

A MONSIEUR LE DOCTEUR V. CORDIER,

*Professeur agrégé à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. CHALIER,

*Professeur agrégé à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux,*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. BONNET,

*Professeur agrégé à la Faculté,
Chirurgien des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. DECHAUME,

Chef de clinique médicale à l'Hôtel-Dieu

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

DYSHÉMATOPOIÈSE ET CANCER

ANEMIE SPLENIQUE — FORME CLINIQUE DES

TUMEURS SECONDAIRES DES OS

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion de voir évoluer dans la clinique de M. le Professeur Roque, une malade qui présentait une anémie d'un type spécial, et chez laquelle l'autopsie nous a montré des métastases cancéreuses disséminées un peu partout dans la moelle osseuse.

Cliniquement, des symptômes assez discrets pouvaient à la rigueur faire penser à des lésions du squelette, mais ce qui dominait la scène, c'était un tableau qui rentrait dans le cadre des « anémies spléniques ».

Cet ensemble symptomatique n'est pas très fréquent et n'est pas la manifestation habituelle des tumeurs secondaires des os. C'est pourquoi nous avons cru intéressant de lui consacrer cette étude.

Après avoir rappelé l'historique des travaux pouvant se rattacher à ce sujet, nous rapporterons avec notre observation, les cas analogues retrouvés dans la littérature médicale.

Nous schématiserons ensuite les grandes lignes cli-

niques de ce syndrome, qui n'est en somme que celui de Weil et Clerc.

Puis, nous ferons une étude anatomo-pathologique et histologique des lésions des différents organes, surtout du système hématopoïétique.

Nous verrons, dans un quatrième chapitre, les erreurs de diagnostic et les éléments sur lesquels celui-ci repose.

Nous essayerons de faire sur cette base histopathologique une pathogénie qui nous expliquera pourquoi les tumeurs secondaires du squelette peuvent s'extérioriser par des troubles de l'hématopoïèse.

Enfin, nous dirons quelques mots des modifications que peut apporter, dans le pronostic et le traitement, ce syndrome hématologique symptomatique d'une généralisation néoplasique.

CHAPITRE PREMIER

Historique.

Nous ne reprendrons pas l'histoire des anémies cancéreuses ou des tumeurs secondaires des os, nous envisagerons seulement dans ces deux ordres de faits ce qui se rattache au syndrome qui nous occupe.

En ce qui concerne les tumeurs des os, nous n'avons pas trouvé, en dehors d'observations éparses dans la littérature, de travail d'ensemble traitant de ces questions et, dans sa thèse sur le cancer vertébral, travail extrêmement documenté, Coste ne rapporte aucun cas pouvant rentrer dans ce cadre. Cependant, les lésions multiples, diffuses, rencontrées dans notre observation, sont à rapprocher, au point de vue radiographique, de certains aspects donnés par Coste dans sa thèse et dont de nouvelles observations ont été rapportées par Clovis Vincent et Grégoire (1925), par Mme Laborde, Jouveau, Dubreuil et A. Roque (1925), Mme Laborde, Jouveau, Dubreuil et Bertillon (1926).

Pour ce qui est du syndrome hématologique, Weil

et Clerc, dans un mémoire sur la splénomégalie chronique avec anémie et réaction myéloïde du sang (1902) disent bien que ce syndrome a été rencontré dans certains cas, chez des malades qui présentaient une tumeur du pylore ou du sein, mais ils n'admettent pas qu'il y ait relation de cause à effet entre les deux affections. Aubertin (1908), discutant l'anémie par anhématopoïèse au cours des cancers, ne mentionne pas de faits analogues.

C'est dans les travaux concernant l'anémie des cancéreux que nous trouvons le plus de faits rentrant dans le cadre de notre sujet. Les premières observations précises, ont été rapportées par Epstein (1896), dans un travail sur l'étude du sang dans la carcinose métastatique de la moelle osseuse. Frese, en 1900, apporta de nouvelles observations dans un article sur les anémies graves par métastase cancéreuse des os. Houston (1903), cite des faits analogues dans une étude sur les affections qui peuvent simuler l'anémie pernicieuse. Kurpjuweit (1903), expose de nouvelles observations et pense que l'on peut faire le diagnostic des métastases malignes de la moelle osseuse par l'examen du sang. Rotky (1908), reprend cette question des carcinoses osseuses simulant l'anémie pernicieuse. Luzatto (1908), à propos d'un nouveau cas, discute aussi le rôle de l'hémolyse, même s'il y a généralisations osseuses. Enfin, Parmentier et Chabrol (1909), ont rapporté, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, une nouvelle observation d'anémie grave chez une malade présentant des métastases osseuses multiples. Les constatations nécro-

psiques leur ont permis une étude pathogénique intéressante. Alors que Regnault, dans sa thèse (1905) sur l'anémie pernicieuses et le cancer de l'estomac, n'envisage pas l'hypothèse des métastases osseuses, Marcorelles, dans son travail inaugural (1910), reprend toutes ces observations et, en étudiant l'anémie au cours du cancer de l'estomac, il fait une classe à part pour celles qui se produisent chez les malades ayant des généralisations osseuses, et leur décrit une forme clinique un peu particulière. C'est le premier travail d'ensemble sur cette question, mais surtout au point de vue des cancers gastriques.

Depuis, nous avons recherché des observations de cet ordre, nous n'en avons point trouvé.

Les documents cliniques et anatomiques que nous apportons nous semblent intéressants, car ils vont nous permettre d'envisager d'une façon plus large cette étude du syndrome hématologique, au cours des métastases cancéreuses des os.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

Après avoir exposé notre observation clinique, les constatations nécropsiques et histopathologiques qu'elle comporte, nous rapporterons dans l'ordre chronologique, les observations parfois résumées, que nous avons retrouvées dans la littérature médicale.

OBSERVATION I

(Clinique de M. le Professeur ROQUE)

L... E..., employée, 54 ans.

Entrée dans le service le 25 avril 1925, décédée le 10 mai 1925.

Il s'agit d'une célibataire qui est hospitalisée pour anémie et troubles digestifs datant d'un an.

Son père est mort à 65 ans, dans un état de gâtisme occasionné par des « lésions cérébrales ».

Sa mère est décédée des suites de privations, peu après la guerre de 1870 (siège de Paris) ; elle avait eu deux fausses couches et trois enfants, dont deux sont bien portants.

La malade n'aurait jamais été très forte ; elle était « ané-

mique », mais fut réglée régulièrement. Elle mena une existence paisible jusqu'à l'âge de 39 ans. Elle s'expatria alors en Russie, comme institutrice, à la suite de revers de fortune, et c'est à Karkoff que, la première année, elle subit les premières atteintes du paludisme; en même temps, les médecins auraient parlé d'une lésion d'un sommet pulmonaire. Trois ans après, elle quitte ce pays pour Odessa, et, dame de compagnie dans une famille aisée, elle reste en bonne santé jusqu'à la révolution russe.

Au moment des troubles bolchevistes, elle fut obligée de fuir, et, sans présenter de maladie, son état de santé s'est ressenti des pérégrinations et des privations qu'elle dût supporter jusqu'à son rapatriement, en 1919.

A cette époque, elle revint en France et travailla à Châlons comme employée de bijouterie.

C'est en 1923 que se place un premier épisode important : elle vit apparaître un petit nodule, gros comme une noisette, dans le sein droit ; il grossit en trois mois, pour atteindre le volume d'une noix : cette tumeur fut considérée comme maligne, et une large ablation du sein, avec curettage ganglionnaire de l'aisselle, fut pratiquée. Les suites opératoires furent parfaites et la cicatrisation rapide. La malade n'attachait plus aucune importance à cet incident.

C'est en mai 1924 que la malade s'est plaint, pour la première fois, *de douleurs névralgiques dans la cuisse droite*. A cette époque, si la malade ne souffre pas de l'estomac, cependant elle manque déjà d'appétit et mange du bout des lèvres.

En juillet 1924, les douleurs de la jambe sont plus violentes et toujours considérées comme sciatique, mais les troubles digestifs inquiètent la malade, une radioscopie pratiquée fait mettre sur le compte d'une ptose gastrique le syndrome digestif encore flou.

Depuis septembre dernier, les symptômes se sont aggravés :

Les douleurs dites sciatiques, qui étaient localisées à la jambe droite, se généralisent à la jambe gauche, mais il s'agit uniquement de troubles douloureux, sans phénomènes moteurs,

A côté de ces douleurs des membres inférieurs, le syndrome digestif paraît s'être complété ; l'amaigrissement est devenu extrême, l'anorexie est très prononcée, portant sur la plupart des aliments ; il y a parfois des vomissements alimentaires, mais irréguliers, et accompagnant l'ingestion de certains aliments, le lait notamment ; ils n'ont pas de cycle spécial, parfois il y a rejet de liquide glaireux et, à quelques reprises, elle y aurait remarqué quelques petits caillots de sang rouge vif.

Squelettique, à bout de force, la malade vient consulter, à Lyon, un médecin qui, devant l'histoire et après un examen abdominal, pense à une tumeur gastrique, et la fait hospitaliser.

A l'entrée, la malade présente des muqueuses décolorées, une teinte presque cireuse, un état d'amaigrissement très prononcé et une apyrexie absolue.

Un examen clinique permettait de se rendre compte des trois faits suivants :

1° *Les douleurs ne sont pas des sciatiques ;*

2° *Il n'y a pas de trace de récidence locale ou de métastase axillaire du néoplasme du sein ;*

3° *Il existe une volumineuse tumeur abdominale.*

1°) Les phénomènes douloureux, soit spontanés, soit au cours des mouvements, siègent au niveau des derniers espaces intercostaux, au niveau de la colonne vertébrale, dans la région dorsale inférieure et lombaire : la pression des deux cuisses elle-même est douloureuse ; mais, et le fait était très net, c'est la pression osseuse des deux fémurs en entier, sans point localisé, qui était douloureuse ; de même, au niveau de la colonne vertébrale, la pression profonde de toutes les apophyses était un peu douloureuse, mais moins nettement, et en tout cas sans localisation. D'ailleurs, il n'y avait aucune déformation du squelette des membres et à peine existait-il une légère cyphose entre D11 et L3.

Il n'y a aucun trouble de la sensibilité objective, aucun point de Valleix, la sensibilité profonde, à un examen rapide, ne paraît pas atteinte.

Les réflexes tendineux sont très faibles, mais existent des deux côtés ; le cutané plantaire est en flexion et en dehors des phénomènes douloureux déclenchés par les mouvements et de la faiblesse due à la cachexie, il n'y a pas de paralysie. Aucun trouble sphinctérien.

2°) La cicatrice opératoire est souple dans toute son étendue, de l'aisselle, où l'on voit la trace des drains, jusqu'à la région mammaire. Il n'y a aucun noyau sous-cutané, aucun ganglion perceptible axillaire ou sus-claviculaire.

3°) A jour frisant, on voit, à gauche, au voisinage de l'épigastre, une tumeur qui soulève l'hypocondre gauche et qui paraît suivre les mouvements respiratoires.

La palpation, facilitée par l'extrême maigreur de la malade, fait sentir une tumeur à contours réguliers, de consistance uniformément dure, qui déborde le rebord costal de quatre travers de doigt sur la ligne axillaire, et que l'on sent en arrière, jusque dans la région lombaire ; en avant, glissant sous la peau, on la sent venir presque à l'ombilic, et, en haut, jusqu'au milieu de la région épigastrique, assez peu douloureuse à la palpation. Sur la ligne médiane, il semble bien qu'il y ait une ligne de séparation entre cette tumeur et le lobe gauche du foie perçu dans la région épigastrique, le lobe droit ne débordant pas le rebord costal.

L'estomac ne clapote pas ; on ne voit pas d'ondes péristaltiques, et la radioscopie, en montrant l'intégrité du transit baryté, et en laissant voir l'emplacement de la tumeur, vient apporter une preuve nouvelle en faveur d'une tumeur splénique, d'une rate uniformément augmentée de volume.

Il n'y a pas d'ascite.

L'examen pulmonaire est négatif. Le cœur n'est pas volumineux, sans lésion orificielle ; la tension est à 10/7, avec un pouls à 80. Il y a un petit souffle anémique jugulaire. Pas d'albumine dans les urines.

Des examens complémentaires ont été faits, qui ont montré qu'il n'y avait pas de néoplasme du tube digestif ; radioscopie négative, au point de vue du transit, et image lacunaire ; Weber en série négatif.

L'anémie était d'un type spécial :

Globules rouges	1.580.000
Globules blancs	11.000
Hémoglobine	37 %
Valeur globulaire	1,18

Formule leucocytaire

Polynucléaires	48 %
Grands mononucléaires	2 %
Moyens mononucléaires	20 %
Lymphocytes	15 %
Myélocytes	15 %

D'autre part, hématies nucléées, 37 % des éléments nucléés.

Anysocytose, poïkilocytose, métachromasie.

En dehors des phénomènes douloureux par pression osseuse rappelant les douleurs ostéomalaciques, nous nous trouvons en face d'un syndrome hématopoiétique, avec :

Splénomégalie, sans lésions ganglionnaires apparentes ; seuls les ganglions hilaires sont peut-être un peu volumineux à la radioscopie, mais le médiastin conserve son espace clair postérieur ;

Anémie avec myélémie, sans hyperleucocytose, chez une malade opérée deux ans avant d'un néoplasme du sein. La malade est décédée le 9 mai 1925, avant qu'on ait pu faire la radiographie et de nouveaux examens de sang. Une inhalation de thorium avait été pratiquée la veille de la mort.

Autopsie

A l'ouverture du thorax, on trouve un peu de liquide citrin dans les deux plèvres (quelques cuillers) ; pas d'adhérences, sauf quelques brides très discrètes au sommet droit.

A l'ouverture de l'abdomen, pas d'ascite ; les organes vus en place, on peut interpréter la palpation faite pendant la vie ; la tumeur perçue dans l'hypocondre gauche était bien une rate qui venait presque jusque dans la région épigastrique ; le foie, non diminué de volume, paraissait refoulé un peu en haut, à droite.

Rien d'anormal sur le tube digestif ; mais s'il n'existe pas de granulie sur le péritoine intestinal, la surface du foie, de la rate et des deux plèvres (surtout viscérale) est recouverte de petites taches blanchâtres, dont les plus volumineuses sont de la taille d'une tête d'épingle en verre, qui ne font pas saillie à la surface, mais qui paraissent infiltrer sous la capsule ou la séreuse un peu épaissie, les couches les plus superficielles de l'organe.

A la coupe *des deux poumons*, on retrouve un peu de congestion des bases, sans hépatisation vraie, et il est impossible de retrouver dans le parenchyme des granulations comme celles qui infiltreront la plèvre.

Pas de signes de tuberculose ancienne ou évolutive aux sommets.

Quelques ganglions trachéo-bronchiques un peu volumineux, sclérosés et anthracosiques, sans caséification ou envahissement néoplasique macroscopique.

Cœur et péricarde normaux. Pas de granulations péri-cardiques, pas de lésions orificielles, pas d'endocardite ou de généralisations cardiaques.

A l'examen du tube digestif, aucun néoplasme ni de l'estomac ou de l'œsophage, ni de l'intestin grêle, cæcum, côlon et rectum.

Reins un peu pâles, mais normaux, et surrénales sans généralisation ou sans aspect néoplasique.

Le foie est assez volumineux (1.250 gr.), à la coupe, gras et scléreux, avec, en certains points, de petits nodules pas plus volumineux que ceux de la surface ; nulle part, un véritable noyau néoplasique.

La rate, extrêmement volumineuse, pèse 800 grammes ; elle est ferme et dure à la coupe ; elle est de consistance scléreuse, plus claire que la coloration normale ; on y cherche en vain macroscopiquement l'aspect des corpuscules de Malpighi, mais on peut y suivre les grandes travées scléreuses, avec, par places, des petites taches blanchâtres rappelant les granulations de la surface ; nulle part, nous n'avons vu de noyau néoplasique véritable.

Nous avons trouvé quelques ganglions assez volumineux

autour de l'aorte abdominale, mais n'ayant pourtant pas macroscopiquement l'aspect néoplasique.

Nous avons vérifié l'intégrité macroscopique du corps thyroïde, des deux ovaires scléreux, de l'utérus contenant quelques petits myomes. Nous avons cherché dans la cicatrice opératoire, à la place du muscle pectoral, dans le creux axillaire où fut pratiqué l'évidement ganglionnaire, nous n'avons trouvé macroscopiquement aucune trace d'une récidive locale d'un néoplasme du sein. Nous avons voulu examiner le canal rachidien et la moelle épinière. Il existait, du vivant de la malade, une légère cyphose, mais sur le cadavre il n'y a pas grande déformation de la colonne vertébrale.

Les corps vertébraux, vus après viscération, sont tous assez réguliers ; cependant, il semble bien qu'il y ait quelques petites exostoses à la surface des trois ou quatre dernières vertèbres dorsales et des deux premières lombaires.

Le canal rachidien lui-même paraît normal dans toute son étendue ; il n'y a ni lésion médullaire macroscopique, ni pachyméningite cancéreuse, ni compression osseuse par effondrement du canal ; il est probable qu'il n'y a même pas de compression radiculaire (aucun signe clinique) au niveau des trous de conjugaison. Les douleurs étaient bien d'origine osseuse.

En effet, nous avons pu couper au couteau les corps vertébraux de D7 à D12, L1 et L2, ainsi que les lames vertébrales, alors qu'au-dessus et au-dessous, les corps vertébraux étaient à peine moins durs que normalement.

La tranche de section nous a montré une moelle osseuse anormale, jaunâtre, parsemée de traînées plus claires, qui rappellent l'infiltration splénique ou hépatique ; il n'y a pas de véritables nodules de généralisation. Les corps vertébraux ne sont pas effondrés ; quelques-uns sont à peine un peu moins hauts que les autres ; les disques intervertébraux paraissent normaux. En certains points seulement, les contours périostés sont peut-être un peu irréguliers ; mais il est important de remarquer que macroscopiquement on ne voit point de moelle rouge.

Nous avons essayer de couper le fémur gauche. Sa surface extérieure paraissait normale ; la section s'est faite facilement, sans scie, rien qu'au couteau. Le fragment prélevé, de 10 centimètres de long, examiné macroscopiquement, ne montrait aucun nodule néoplasique ; mais, si le diamètre de l'os paraissait normal, l'épaisseur de la couche compacte paraissait diminuée, et, dans la cavité médullaire agrandie, nous avons trouvé une moelle qui n'était pas rouge, mais jaunâtre, avec des traînées blanchâtres venant jusque dans la couche osseuse compacte, et qui ressemblait à l'infiltration néoplasique du foie, de la rate et des corps vertébraux.

Nous avons coupé au couteau le manubrium sternal, qui présente le même aspect d'infiltration néoplasique, sans moelle rouge.

Il s'agit manifestement, dans tout le squelette, d'un envahissement néoplasique diffus.

N'ayant pu faire la radiographie chez cette malade, nous avons quand même essayer de faire, *post mortem*, des *radiographies* des fragments osseux prélevés, surtout des corps vertébraux et du fémur gauche.

La radiographie des corps vertébraux de la onzième vertèbre dorsale à la troisième lombaire (Fig. 1, planche I) est extrêmement intéressante. Elle nous montre des disques intervertébraux paraissant normaux, cependant il faut signaler, à leur partie antérieure, quelques ostéophytes qui vont d'une vertèbre à l'autre. Les corps vertébraux sont altérés, ils sont parfois un peu aplatis ou même légèrement cunéiformes. Enfin, la substance osseuse du corps n'est pas homogène ; en certains points, il existe de véritables plages claires presque géodiques. Un double processus de raréfaction et d'ostéogénèse se manifeste donc d'une façon diffuse sur tous ces corps vertébraux.

La radiographie de la diaphyse du fémur (Fig. 2, planche I) présente un processus de raréfaction osseuse, de décalcification, avec production de géodes qui rappellent l'aspect des radiographies de la maladie osseuse de Recklinghausen.

Fig. 1

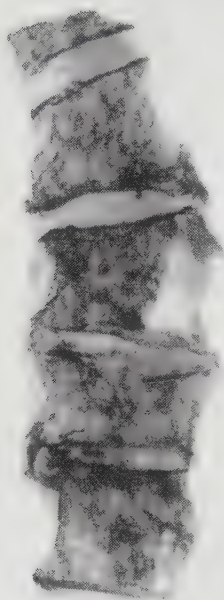


Fig. 2

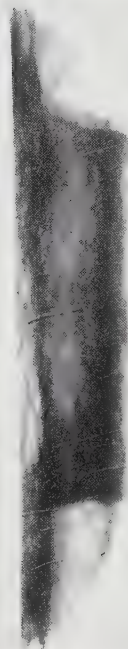


Fig. 3



FIG. 1. — Radiographie des corps vertébraux prélevés à la nécropsie.

FIG 2. — Radiographie du fémur.

FIG. 3. — Foie : Infiltration par les cellules néoplasiques.

Examens histo-pathologiques

(Laboratoire de la Clinique, N° 120)

Nous avons examiné des fragments d'ovaires, de poumon, de foie, de ganglions médiastinaux, de rate, de moelle osseuse (fémorale, sternale, vertébrale). De plus, après décalcification, nous avons pu examiner la coupe entière de deux corps vertébraux contigus.

Nous résumerons les multiples examens de la façon suivante :

Tout d'abord, tous les organes examinés sont le siège d'envahissement néoplasique par des éléments cellulaires anarchiques, qui, par place, s'orientent en une lumière pseudo-glandulaire. Etant donné l'intégrité des autres viscères au point de vue tumeur et l'intervention antérieure pour cancer du sein, il faut admettre que le point de départ de toutes ces métastases est un *épithélioma de la glande mammaire*.

Dans l'ovaire, comme dans le poumon, c'est uniquement à la surface de l'organe, sous la plèvre ou sous le revêtement de surface que siègent les petits noyaux métastatiques, où le néoplasme revêt le type pseudo-glandulaire.

Dans le *foie*, les coupes examinées ont intéressé la capsule et le parenchyme hépatique. Les travées hépatiques sont par places le siège d'une surcharge graisseuse assez marquée ; mais elles ne sont jamais refoulées en masse par un noyau néoplasique, comme nous nous en étions rendus compte macroscopiquement. Il existe dans chaque espace porte un envahissement à la fois par un stroma fibreux intense et par des boyaux néoplasiques disséminés. Les éléments néoplasiques, cellules isolées ou groupées, pseudo-glandulaires, semblent s'infiltrer par voie capillaire entre les travées hépatiques plus ou moins écrasées et qui disparaissent par places (Fig. 3, planche I), étouffés dans la production squirrheuse néoplasique. Dans les capillaires, nous avons des hématies nucléées, mais nous n'avons pas rencontré de foyers d'érythroïse.

Les ganglions médiastinaux sont envahis directement par le néoplasme, dont on retrouve quelques formations pseudo-

tubulaires dans le sinus. Nous avons vu quelques éléments multinucléés, autour de ces boyaux néoplasiques, comme on voit parfois des cellules géantes au voisinage de certains néoplasmes. Les follicules sont hyperplasiés. Si nous avons quelques hématies nucléées et un ou deux myélocytes, on ne peut parler de réaction myéloïde ; mais ce qui frappe immédiatement, c'est la présence de très nombreux macrophages surchargés de grains pigmentaires ; il ne s'agit pas d'anthraxose, mais de surcharge pigmentaire.

Des fragments de *rate* avaient été prélevés en plusieurs points. Sur quelques coupes, sous la capsule épaissie, le parenchyme est complètement remplacé par un stroma fibreux contenant des formations épithéliomateuses pseudo-glandulaires. On ne retrouve ni follicules ni cordons.

Sur d'autres coupes, au milieu de l'envahissement néoplasique, nous avons retrouvé des follicules très altérés où, en dehors des lymphocytes, on aperçoit quelques polynucléaires, des myélocytes, dont quelques-uns sont éosinophiles.

Enfin, sur un seul des prélèvements, correspondant à un des rares points où la rate est vraiment rougeâtre, nous avons trouvé de grandes nappes (Fig. 5, Planche II) formées de globules rouges anucléés, colorés les uns d'une façon exagérée, les autres restés très pâles, des globules rouges nucléés de toutes tailles, normoblastes et mégablastes, des myélocytes, dont quelques-uns facilement identifiables par leurs grosses granulations éosinophiles. Mais dans ce foyer d'hématopoïèse, il ne s'agit pas de réaction myéloïde ; ce qui frappe, c'est la prédominance de l'érythropoïèse.

Il y a une surcharge pigmentaire nette, mais pas aussi intense qu'aurait pu le faire soupçonner le degré d'anémie.

La coupe des *corps vertébraux* nous a permis de voir l'envahissement discret du périoste, paraissant venir de la profondeur de la moelle par le néoplasme. Le processus de raréfaction osseuse est extrêmement intense. Quant à l'examen de la *moelle osseuse* (Fig. 4, Planche II) proprement dite, il donne les mêmes aspects dans le corps vertébral, le sternum ou le fémur. La substance médullaire a complètement disparu, remplacée par un stroma fibreux extrêmement dense,

Fig. 4

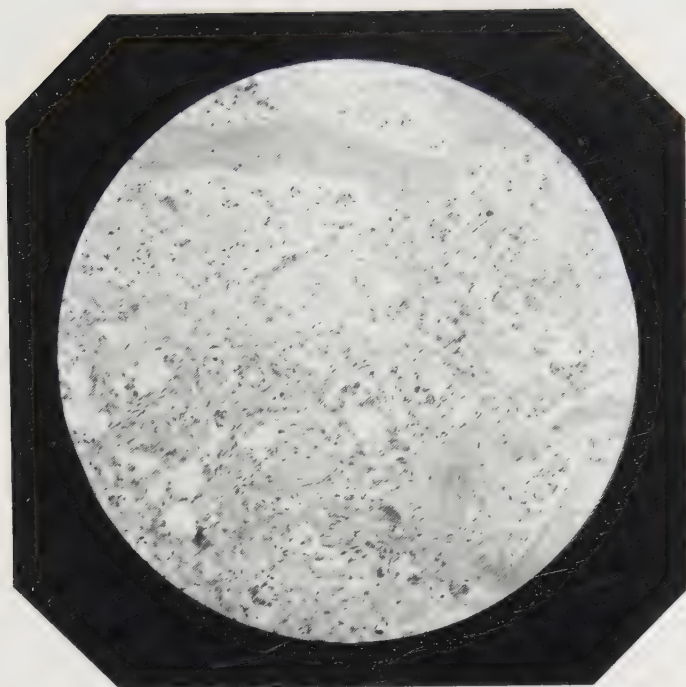


Fig. 5

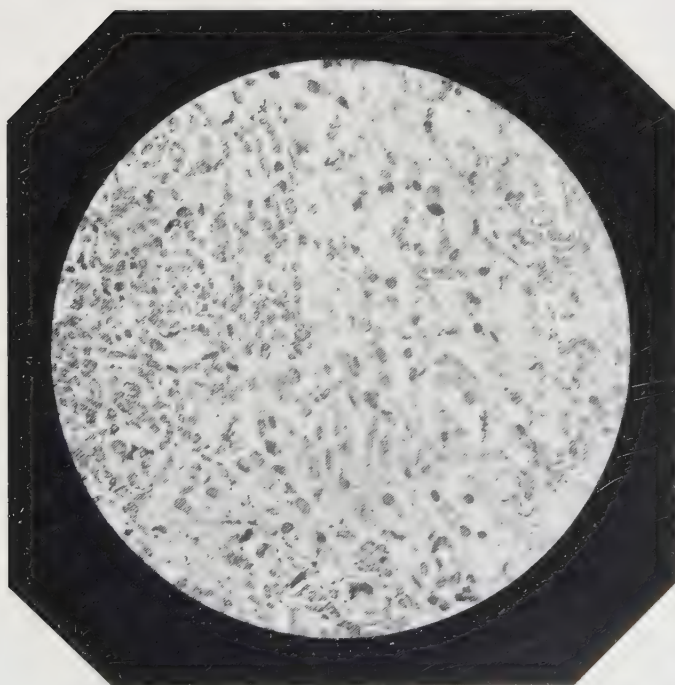


FIG. 4. — Fragment de corps vertébral. — Infiltration complète de la moelle osseuse par le néoplasme.

FIG. 5. — Fragment de rate. — Infiltration par les éléments néoplasiques. — Nappes d'érythropoïèse.

où sont disséminées des formations néoplasiques, parfois du type pseudo-glandulaire. A la périphérie, quelques petits trabécules osseux, en voie de destruction.

En recherchant bien, nous avons retrouvé un ou deux foyers microscopiques de moelle osseuse, jouant un rôle hématopoiétique. Nous avons pu y mettre en évidence des formations myéloïdes nettes, avec myélocytes neutrophiles et éosinophiles, des petits mononucléaires non granuleux, des globules nucléés normoblastes ou mégaloblastes, quelques mégacariocytes, enfin des macrophages avec surcharge pigmentaire. Il faut signaler d'ailleurs qu'au milieu de ces centres hématopoiétiques, des éléments néoplasiques, facilement identifiables par leurs noyaux monstrueux, leur anarchie cellulaire, étaient dispersés, soit isolés, soit groupés en petits amas, au contact même des éléments sanguins en cours d'évolution.

OBSERVATION II

(OTTO FRESE, *Deutsch. Arch. für Clin. Med.*, 1900, p. 387)

W... T..., 28 ans, femme de chambre. Elle souffre de l'estomac depuis neuf mois, avec irradiation dans le dos. Elle vomit fréquemment, mais n'a jamais eu d'hématémèse. Depuis huit semaines, elle éprouve des douleurs dans la racine des cuisses et de la faiblesse des membres inférieurs. Pâleur et amaigrissement.

Examinée à son entrée, il y a un mois, on constate une tumeur épigastrique, l'estomac est dilaté. Après le repas d'épreuve, on trouve de l'acide chlorhydrique en abondance, mais pas d'acide lactique. On pose le diagnostic d'ulcus ; la malade est opérée et l'on trouve à l'intervention un néoplasme pylorique de la grosseur d'une noix, avec envahissement ganglionnaire.

Dans le service de médecine, où la malade est envoyée, les douleurs gastriques cessent, mais la pâleur et la faiblesse générale s'aggravent. La malade s'amaigrit et présente rapi-

dement de Panasarque. Les phénomènes douloureux s'étendent, la malade souffre non seulement des cuisses, mais au niveau du sternum. Un examen du suc gastrique ne montre plus d'acide chlorhydrique. L'examen du sang donne :

Hémoglobine	20 %
Globules rouges	900.000
Globules blancs	9.220
Polynucléaires	64,5 %
Mononucléaires	11 %
Eosinophiles	1 %
Lymphocytes	15 %
Myélocytes	8 %
Mastzellen	0,5

Grande modification des globules rouges, avec anisocytose, poïkilocytose. Présence de *mégalo blastes*.

L'anémie augment e progressivement, la malade présente un peu de température. Elle meurt douze jours après son entrée dans le service.

Un examen du sang avait été pratiqué la veille de la mort et avait donné :

Hémoglobine	12 %
Globules rouges	681.000
Globules blancs	10.150

Même formule leucocytaire.

A l'autopsie, carcinome pylorique avec dilatation gastrique, métastase ganglionnaire autour de l'estomac et dans le péritoine. Infiltration néoplasique des lymphatiques sous-pleuraux. Métastase hépatique, métastase osseuse (sternum, vertèbres, côtes, os iliaque droit), avec néo-formation osseuse évidente. Sur le sternum, grosse tumeur molle, envahissement à distance du périoste par des points rougeâtres, Les vertèbres lombaires, en particulier la troisième, sont envahies par des masses néoplasiques et, à la coupe, on constate des nodules durs et, à côté, des foyers hémorragiques mous. L'une des vertèbres est même complètement transformée en caverne. Au niveau des côtes, la section des tumeurs donne l'apparence de néo-formations osseuses. La coupe du fémur

droit montre de nombreux foyers métastatiques avec, au milieu d'eux, de la moelle rouge.

La *rate* est augmentée de volume ; elle mesure 16 centimètres sur 9 1/2 et 4 1/2. Elle est ferme, la pulpe est rouge foncé, les follicules se détachent nettement. Malgré son hypertrophie, elle ne dépassait pas le rebord costal.

Pas d'examen histologique.

OBSERVATION III (résumée)

(OTTO FRESE, *Deutsch. Arch. für Clin. Med.*, 1900, p. 387)

A... K..., 26 ans, n'a jamais été malade avant l'affection actuelle. Il souffre depuis un mois de l'estomac, se plaint de sensations de pesanteur après les repas. Présente quelques éructations sans vomissements. Depuis deux semaines, il se plaint de douleurs violentes dans les jambes et la région lombaire. Amaigrissement considérable.

A l'examen, le 16 avril 1898, on est frappé par l'amaigrissement et la pâleur. Examen abdominal négatif, sans tumeur épigastrique.

Foie et rate normaux, un peu d'albumine dans les urines.

Les os du bassin et de la jambe, ainsi que la troisième côte gauche, sont douloureux, spontanément et à la pression ; cependant, les mouvements articulaires sont libres, seuls les mouvements des hanches sont douloureux. Le malade marche difficilement, ses pieds quittent à peine le sol. Un examen du sang fait à l'entrée a montré :

Hémoglobine	45 %
Globules rouges	2.400.000
Globules blancs	8.740
Valeur globulaire	0,93

Dans les semaines qui suivirent, le malade a présenté de la température jusqu'à 39° et 40°, l'albuminurie a persisté.

Les douleurs se sont étendues à plusieurs côtes et aux os de l'épaule.

Une tumeur a pu être perçue au niveau de la région pylo-

rique, mais on n'a jamais constaté de signes de sténose du pylore.

La pâleur a augmenté rapidement, en même temps que les forces s'en allaient ; le malade a présenté à plusieurs reprises des hémorragies gingivales répétées ; il a eu des hémorragies rétinienne et, dans les derniers jours, s'est plaint d'une surdité bilatérale.

Un examen du sang a été pratiqué deux jours avant la mort, trois semaines après le premier examen :

Hémoglobine	13 %
Globules rouges	800.000
Globules blancs	20.000
Valeur globulaire	0,81

Polynucléose avec nombreux normoblastes, alors que le premier examen n'avait montré ni modification d'équilibre leucocytaire, ni présence de globules anormaux. Le malade est mort neuf semaines après le début de la maladie, cinq semaines après son entrée à l'hôpital.

A l'autopsie, on se rend compte de l'anémie de tous les organes. Il y a de petites hémorragies sous-pleurales, péri-cardiques et à la face interne de la dure-mère extravasations sanguines superficielles.

La région pylorique est envahie par un cancer dur, le pylore laisse à peine passer le petit doigt, la tumeur s'étend dans la sous-muqueuse, laissant la muqueuse intacte, sauf en quelques petits points, de la grosseur d'un petit pois, où elle est ulcérée. Les ganglions épigastriques rétro-péritonéaux, mésentériques, médiastinaux sont envahis. Injection néoplasique des lymphatiques pulmonaires. Tous les os examinés présentaient des noyaux secondaires, mais la moelle, partout où elle était épargnée, présentait des signes de reviviscence. Pas d'hypertrophie splénique.

Un examen détaillé a été pratiqué par le Docteur Askazy. Nous n'en retiendrons que les points suivants : la rate n'est pas manifestement hypertrophiée, la pulpe paraît liquéfiée, rouge brun. Les follicules sont visibles, le foie ne dépasse pas le rebord costal et ne présente rien d'anormal. La colonne vertébrale présente une scoliose convexe. Les corps

vertébraux ne sont cependant ramollis en aucun point; les côtes paraissent normales.

A la face interne de l'os iliaque droit, ostéophytes assez volumineux. Lorsqu'on les dissocie, on trouve plusieurs îlots jaunâtres qui pénètrent dans la moelle osseuse, qui présente aux alentours une teinte rougeâtre. L'os iliaque gauche est, dans sa totalité, le siège d'une tumeur énorme qui fait saillie dans la cavité abdominale. Cette tumeur compacte et lisse au toucher, est recouverte par le psoas. L'incision de cette tumeur fait pénétrer, à travers la coque osseuse parcheminée, dans une cavité remplie d'un liquide brun chocolat; après évacuation de la cavité osseuse hémorragique, on voit que la surface interne de l'os est lisse. Si l'on scie cet os iliaque, on voit sur la section, sur un fond de moelle rouge, se détacher en jaune des îlots cunéiformes. La coupe de deux vertèbres nous montre des îlots, les uns volumineux, les autres petits et nombreux, de coloration jaune, mais sur un fond rouge foncé. La section des côtes nous montre des îlots présentant les mêmes caractères.

A noter une petite hémorragie dans la cavité du tympan gauche.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DES PIÈCES. — Il s'agit d'un carcinome épithélial cylindrique. On peut suivre jusque dans les plus petits vaisseaux de la plèvre, des poumons et du foie l'injection cancéreuse des lymphatiques que l'on avait vue macroscopiquement. La néoplasie osseuse paraît encore plus étendue qu'à l'examen macroscopique des pièces : partout où la moelle osseuse n'est pas atteinte par les métastases du cancer gastrique, elle a subi la transformation rouge.

OBSERVATION IV

(HANS HIRSCHFELD, *Fortschritter Med.*, 1901, p. 843)

Mme H., 43 ans, n'a aucun antécédent héréditaire et n'a jamais été malade. Il y a un an, amputation du sein gauche pour néoplasme. Suites opératoires excellentes. Depuis six

mois, altération de l'état général avec apparition de douleurs généralisées prédominant au niveau du thorax et de la hanche droite. Elle maigrit, pâlit et présente un grand affaiblissement.

Actuellement, l'examen met en présence d'une femme pâle et amaigrie, chez qui l'on constate la cicatrice de l'intervention, sans aucun caractère pathologique. La pression de la colonne vertébrale et des côtes est légèrement douloureuse. Une lame de sang montre un léger degré d'anisocytose et le dosage de l'hémoglobine donne le chiffre de 60 %. Pendant les trois mois qui suivirent, l'asthénie progressa, les douleurs augmentèrent sans qu'on puisse en trouver la cause, elles devinrent intenable au niveau de la partie antérieure de l'hémi-thorax gauche.

Mais, à ce moment, on vit apparaître de petites nodosités, au niveau des côtes et la malade présenta des fractures spontanées à la suite de pressions extrêmement légères au niveau de la troisième côte, puis de la sixième côte gauche. Le diagnostic de carcinose costale fut porté. L'examen du sang a montré :

Globules rouges	1.800.000
Globules blancs	15.000
Hémoglobine	40 %
Quatre semaines plus tard, nouvel examen avec :	
Hémoglobine	30 %
Globules rouges	1.500.000
Globules blancs	20.000

La formule leucocytaire montre de la polynucléose et l'on trouve des normoblastes, des mégalo blastes et de nombreux myélocytes.

Quelques jours après, apparition d'une tumeur douloureuse au niveau de la clavicule droite, puis au niveau de la bosse pariétale droite. Les douleurs augmentent encore et la malade meurt au bout de quelques jours.

A l'autopsie, la *clavicule droite* est très épaissie, coudée en angle. Sur plusieurs des côtes gauches, on retrouve des nodules durs. On retrouve également les *foyers de fracture* des troisième et sixième côtes; dans la *moelle du fémur droit*

on constate de nombreux noyaux carcinomateux; au niveau de la *boîte crânienne*, 5 ou 6 nodules mous à la face interne de l'os frontal et tumeur au niveau du pariétal droit. Pas d'examen histologique.

OBSERVATION V (résumée)

(HIRSCHFELD, *Arch. für Klin. Med.*, 1903, p. 568)

Il s'agit d'une malade extrêmement pâle et ayant un cancer de l'utérus avec hypertrophie hépatique et *splénomégalie*. Un examen du sang a montré :

Hémoglobine	20 %
Globules rouges	1.000.000
Globules blancs	30.000
Polynucléaires	78 %
Grands lymphocytes	4,6 %
Petits lymphocytes	4,6 %
Myélocytes neutrophiles ..	11 %
Leucocytes éosinophiles ...	0,5 %

Poikilocytoses, très nombreux normoblastes, quelques mégalo-
blastes et mégalo-
cytes. A l'autopsie, la rate est hyper-
trophie (17, 11 et 5 cm.), marbrée, d'aspect par places gris
clair, par endroits, rougeâtre. Le foie, de volume un peu
augmenté, présente plusieurs noyaux métastatiques de la
taille d'une cerise. Métastase dans les ganglions et dans les
os d'une tumeur utérine qui est un sarcome à grosses cellules.
Pas d'examen de la moelle osseuse.

OBSERVATION VI

(THOMAS HOUSTON, *British Medical Journal*, 1903, p. 1257)

Mlle D..., âgée de 42 ans, infirmière, est envoyée pour une
affection ressemblant cliniquement à une anémie perni-

cieuse. Il y a deux ans, la malade a été opérée d'une tumeur squirrheuse du sein droit. Ablation de la tumeur et des muscles pectoraux (récidive au voisinage de la clavicule du même côté enlevée un an après). Pendant sa convalescence, elle a présenté plusieurs hémoptysies.

A l'examen, le 16 novembre 1901, la malade est anémique, a une physionomie blafarde, elle présente des épistaxis, elle a des hémorragies rétinienne, elle se plaint de troubles gastriques avec nausées et vomissements. Un examen du sang montre :

Globules rouges	2.300.000
Globules blancs	6.700
Hémoglobine	49 %
Valeur globulaire	0,6
Polynucléaires	54 %
Petits lymphocytes	36,2 %
Grands lymphocytes	8,4 %
Eosinophiles	0,6 %

29 mégalo blastes et 16 normoblastes furent trouvés pour 500 leucocytes.

Au 28 novembre 1901, l'examen clinique est le même, mais les symptômes anémiques se sont accentués. L'examen du sang montre à ce moment :

Globules rouges	1.600.000
Globules blancs	6.000
Hémoglobine	33 %
Valeur globulaire	1,03
Polynucléaires	56,4 %
Petits lymphocytes	38,3 %
Grands lymphocytes	2,2 %

27 normoblastes et 13 mégalo blastes pour 500 leucocytes.

En janvier 1902, l'état de la malade s'est aggravé, elle présente de l'agitation, des hémorragies rétinienne ont amené une cécité presque complète. La malade présente toujours des épistaxis et des hémorragies laryngées. La dyspnée est très marquée. L'appétit est assez bien conservé et la malade ne vomit plus. Une ou deux pétéchies dans la région scapulaire, œdème considérable des membres inférieurs avec ascite et hydro-thorax. Examen du sang :

Globules rouges	1.070.000
Globules blancs	5.500
Hémoglobine	27,6 %
Valeur globulaire	1,38
Polynycléaires	67,2 %
Petits lymphocytes	30,4 %
Grands lymphocytes	2 %

2 mégalo blastes et 10 normoblastes pour 500 leucocytes.

Le 22 août 1902, les vomissements sont devenus très fréquents, l'œdème a disparu et a fait place à une émaciation considérable, la malade a l'apparence d'une cachectique néoplasique. Le foie est volumineux, douloureux à la pression, mais on ne sent pas de nodules. Un examen du sang montre :

Globules rouges	1.000.000
Globules blancs	7.500
Hémoglobine	25,6 %
Valeur globulaire	1,28
Polynucléaires	53,4 %
Petits lymphocytes	43,4 %
Grands lymphocytes	0,4 %
Formule de transition	0,8 %
Eosinophiles	1,2 %
Myélocytes neutrophiles ...	1,2 %

10 mégalo blastes et 8 normoblastes pour 500 leucocytes.

A l'autopsie, quelques nodules cutanés à la partie antérieure du thorax. A l'ouverture de l'abdomen, généralisation dans le grand épiploon, foie augmenté de volume, mais pas de métastase, la rate, de consistance dure, présente *trois noyaux secondaires*. La coupe du *tibia droit* montre des nodules carcinomateux dans la moelle. A l'examen microscopique de la *moelle osseuse*, on voit qu'autour des nodules cancéreux, la moelle pâle a été transformée en moelle rouge contenant un grand nombre de cellules rouges *nucléées* (mégalo blastes, normoblastes, et quelques myélocytes).

OBSERVATION VII (résumée)

(KURPJUWEIT, *Deut. Arch. für. Klin. Med.*, Bd. 77, 1903)

Homme de 42 ans, soigné du 3 au 10 février 1903. Depuis six mois, diminution de l'appétit, douleurs d'estomac, quelques vomissements. Il y a quatre semaines : hématuries.

Maigrissement et faiblesse marquée.

Cachexie intense, léger ictère, œdème des parties déclives. Température normale. Puls 90 régulier.

Foie gros, rate normale. Urines, indican en grande quantité.

Examen du sang (peu de temps avant la mort) :

Hémoglobine	60	%
Globules rouges	4.320.000	
Globules blancs	19.700	
Polynucléaires	86	%
Mononucléaires	3	
Lymphocytes	6,2	%
Eosinophiles	0,7	%
Myélocytes	4	%

Sur 400 leucocytes, 3 normoblastes, pas de mégakaryoblastes.

Autopsie : Cancer de l'estomac et cancer nodulaire du foie avec nombreuses métastases dans les ganglions de l'abdomen, du cou et du thorax.

Rate non augmentée de volume, 14 cm. × 9 cm. × 4 cm.5, rouge sombre.

Vertèbres : La moelle osseuse de la deuxième vertèbre lombaire montre une selle en forme de coin.

Examen histologique : Frottis de substance hépatique : on voit des globules rouges, des polynucléaires, des lymphocytes et quelques myélocytes neutrophiles.

La rate sur frottis montre des lymphocytes, des globules rouges, de nombreux globules rouges à noyaux, de nombreux myélocytes neutrophiles, quelques myélocytes éosinophiles (un environ par champ).

Les ganglions lymphatiques envahis par les métastases cancéreuses, laissent voir sur frottis, à côté des cellules cancéreuses qui présentaient des noyaux, les uns arrondis, les

autres irréguliers, des éléments du sang et de rares myélocytes neutrophiles.

De même, la moelle contenait de nombreuses grosses cellules arrondies sans noyau nettement différencié (cellules cancéreuses). Les globules rouges étaient de taille très irrégulières; normoblastes, mégalo blastes et cellules ressemblant à ces derniers.

Dans la moelle des côtes, il n'y avait pas de cellules cancéreuses, mais on y a vu un mégalo blasto avec figure de karyokinèse.

Dans la moelle des vertèbres, on voit de nombreux foyers de cellules cancéreuses. Les parois osseuses sont en grande partie néoplasiques.

OBSERVATION VIII (résumée)

(KURPJUWEIT, *Deut. Arch. für Klin. Med.*, Bd. 77, 1903)

Femme de 34 ans. Entrée le 10 décembre 1902, morte le 14 décembre 1902.

Toujours bien portante jusqu'à la maladie actuelle.

Est malade depuis sept mois, sa maladie a commencé (alors qu'elle était enceinte de cinq mois) par une sensation de malaise, des douleurs dans le ventre, forme de crampe, puis dans la colonne vertébrale. Elles irradiaient dans le dos et les jambes.

En septembre, accouchement normal. S'améliore après son accouchement, puis au bout de 15 jours les douleurs dans la colonne vertébrale reprennent à tel point qu'elle ne peut pas dormir la nuit.

Puis surviennent des douleurs dans la poitrine, les bras et les jambes. L'appétit diminue.

A son entrée : grande pâleur. Température 39°. Quelques suffusions sanguines sous-cutanées, par d'œdème. Les ganglions inguinaux sont un peu indurés. Muqueuses pâles.

Aux poumons, quelques râles; au cœur, un léger souffle à la pointe, et à la base. Pouls, 140.

Rien à noter à l'abdomen.

Les mouvements dans l'articulation de la hanche sont limités par suite de fortes douleurs, l'extension et la flexion des Rumpf sont aussi limitées pour la même raison.

Pas de modification de la sensibilité, réflexes rotuliens un peu augmentés. Babinski à droite.

Ni sucre, ni albumine.

Examen du sang :

Hémoglobine	25 %
Globules rouges	1.825.000
Globules blancs	9.100
Polynucléaires	48,4 %
Mononucléaires	1,6 %
Grands lymphocytes	12,2 %
Petits lymphocytes	19,2 %
Eosinophiles	1 %
Myélocytes neutrofiles	11, %
Intermédiaires	6,6 %

Mastzellen ; un sur deux préparations.

Sur 500 leucocytes, 5 globules rouges à noyaux.

Parmi les polynucléaires, certains sont tout petits, de la grosseur environ d'un globule rouge.

Les myélocytes sont de tailles variées; les plus petits sont comme de petits lymphocytes, les plus gros comme des mononucléaires.

Parmi les petits et les gros lymphocytes, on peut en voir à protoplasma et noyau pâles, contenant des granulations bleues, d'autres à protoplasma et noyau fortement colorés.

Les globules rouges ne présentent pas de modifications quant à leur forme ou leur teneur en hémoglobine.

La malade a, dans la nuit, un vomissement noirâtre, contenant des aliments (acidité, 20; ni H. Cl., ni acide lactique), puis des selles abondantes et noires contenant du sang.

Dans les jours qui suivent, augmentation de la pâleur et de la faiblesse, quelques hémorragies rétinienne et cutanées.

Examen du sang (deux jours après le précédent, et 24 heures avant la mort) :

Hémoglobine	20 %
-------------------	------

Globules rouges	718.000
Globules blancs	6,700
Polynucléaires	42,5 %
Mononucléaires	3 %
Grands lymphocytes	15,3 %
Petits lymphocytes	21,7 %
Eosinophiles	1,2 %
Myélocytes neutrophiles	8,7 %
Intermédiaires	7,5 %
Mastzellen	1 %

Parmi les globules rouges, quelques-uns sont pâles et volumineux, 10 normoblastes et 1 mégaloblaste sur 400 éléments.

Les gros lymphocytes, en particulier ceux à protoplasma pâle, ont une coloration moins rose de leur protoplasma ; leurs noyaux sont souvent irréguliers, en forme de trèfle.

Par places, on peut confondre ces gros lymphocytes avec des myélocytes dont les granulations ont presque disparu.

De loin en loin, on voit encore, comme précédemment, des granulations dans les noyaux des petits et des grands lymphocytes.

La malade dont la fièvre se maintient à 38°5 et 39°, le pouls à 140, tombe peu à peu dans le coma et meurt.

Autopsie (résumée). — Carcinome du pylore. Métastases dans les ganglions rétro-péritonéaux et dans les vertèbres. Anémie des organes, hyperplasie de la rate. Petits nodules carcinomateux métastatiques dans le foie.

La rate est augmentée : 12 centimètres sur 5 de largeur et 4,5 d'épaisseur. La pulpe est rouge sombre, les follicules nets mais non augmentés de volume.

La moelle costale est rouge vif.

Au niveau des vertèbres lombaires la substance spongieuse semble envahie par des masses, pâle blanc-jaunâtre. Par endroits, ces masses remplacent complètement le tissu osseux.

Examen microscopique :

Foie. — Teneur en fer peu considérable. Pigmentation ocre autour des noyaux des cellules.

Dans les capillaires, de nombreux globules rouges. En outre, se trouvaient d'autres cellules dont :

1/3 environ avait un noyau gros, non pycnotique, bläschen formig, à peu près deux ou trois fois plus gros qu'un globule rouge.

1/6 à noyau petit, non pycnotique et protoplasme de faibles dimensions.

1/6 à noyau bleu-noir et protoplasme coloré ça et là en rouge.

1/3 enfin était formé par les globules rouges.

Sur frottis on trouvait :

Des myélocytes neutrophiles abondants qui répondaient probablement au premier groupe ;

Des polynucléaires et des myélocytes éosinophiles ;

De nombreux gros lymphocytes (groupe 2) ;

Des globules rouges avec ou sans noyau (groupes 3 et 4).

Les noyaux de globules rouges étaient soit en trèfle, soit en rosette et même une fois divisé en petites boules unies entre elles par des filaments protoplasmiques colorés en rouge.

Parfois ils contenaient deux noyaux. Ces globules rouges nucléés étaient très nombreux, on en voyait trois par champ.

La rate contient beaucoup de pigment ferrique.

Prolifération du tissu conjonctif, et amas de lymphocytes autour de ses travées et autour des vaisseaux.

On voit encore d'autres cellules :

Grosses cellules à noyau volumineux, coloré en bleu, non pycnotique.

Nombreux normoblastes.

Cellules éosinophiles à noyau volumineux, bleu, non pycnotique.

Cellules analogues à des lymphocytes.

Globules rouges.

Sur frottis on voit environ par champ :

Deux à cinq myélocytes éosinophiles, de nombreux myélocytes neutrophiles, de nombreux globules rouges à noyau.

Il n'y avait pas de polynucléaires, de lymphocytes nets, pas de mastzellen.

Les noyaux de globules rouges offraient les mêmes formes que dans le foie.

On pouvait voir en outre d'autres cellules, les unes de formes arrondies, allongées, irrégulières, à noyau ovale bleu foncé et protoplasma bleu pâle (cellules cancéreuses); d'autres grandes comme des cellules géantes avec deux noyaux peu évidents et sans forme nette.

Dans les ganglions de la racine du mesentère on voyait de nombreuses métastases reproduisant l'épithélioma cylindrique.

Sur frottis on voyait les mêmes éléments que dans la rate.

La moelle osseuse contenait aussi les mêmes cellules, mais il y avait en plus des mastzellen et de grands globules rouges à noyau (mégalo blastes).

A côté des normablastes on voyait souvent des éléments nucléaires fortement colorés en bleu, de forme arrondie, entourés d'une mince couche de protoplasma, et une cellule, dont la signification n'a pu être précisée, avec figure de caryokinèse, sans type défini : deux rangs de noyaux étaient à côté les uns des autres et unis par de fins filaments de protoplasma, Il y avait aussi quelques cellules géantes.

OBSERVATION IX (résumée)

(WOLFER, *Medizinische Klinik*, année 1908, p. 706)

Homme de 37 ans, coiffeur.

A été opéré le 17 octobre 1905 d'un carcinome de l'estomac avec résection du pylore.

Après l'opération : amélioration. Depuis octobre 1906, aggravation avec nausées, vomissements, manque d'appétit, constipation et *grande pâleur*.

L'acide lactique a été constaté une fois.

Examen du sang :

Hémoglobine	15 %
Globules rouges	1.550.000
Globules à noyaux	45.800
Leucocytes	20.000

Beaucoup de mégaloctes, poïkilocytose. Normoblastes et mégaloctes en *très grande quantité*, total : 25.900.

Formule leucocytaire :

Leucocytes neutrophiles	66	%	—
Grands lymphocytes	11	%	
Petits lymphocytes	11	%	
Grands mononucléaires	5,5	%	
Myélocytes	4	%	
Formes de transition	2,5	%	

On a considéré ce cas comme une anémie pernicieuse avec cancer dans l'estomac.

Le Docteur Naegeli en voyant les préparations sans connaître le diagnostic l'a considéré comme un carcinome avec *métastases dans la moelle osseuse*.

Autopsie :

Foie : nodules nombreux.

Pancréas : métastases.

Estomac : taches sous-muqueuses d'un gris rougeâtre.

A l'examen microscopique, la moelle du fémur est jaune, ainsi que celle des corps vertébraux, avec quelques points rougeâtres.

L'examen hématologique prouve que ce n'est pas une anémie pernicieuse et les vérifications histopathologiques nous permettent de faire le *diagnostic de métastases osseuses*.

Un nombre énorme d'érythroblastos, beaucoup de myélocytes et de mégaloctes et la leucocytose très forte excluent le diagnostic d'anémie pernicieuse.

OBSERVATION X

(Observation du Professeur LAUNOIS)

P... Louise, 43 ans, cuisinière.

Entrée le 6 juillet 1901, à l'hôpital Tenon, service de M. le docteur Launois. La malade se plaint de vertiges, de dyspnée au moindre effort.

Les antécédents héréditaires ne donnent aucun renseigne-

ment. La malade, venue à Paris, à l'âge de 14 ans, s'est mariée à l'âge de 20 ans, et a présenté trois grossesses normales, la dernière à l'âge de 37 ans. A 35 ans, elle aurait eu une « fluxion de poitrine », soignée à la Charité, et qui aurait complètement guéri.

L'année dernière, elle est prise brusquement de douleurs violentes dans les reins, accompagnées de métrorragies abondantes, alternant avec des hémorragies gingivales. Soignée à la Charité pour fibrome utérin, avec hémophilie.

Depuis ce temps, la pâleur, la faiblesse augmentent progressivement. Dès ce moment, la splénomégalie fut notée ainsi que la présence d'hématies nucléées dans le sang; le foie était normal. Les hémorragies cédèrent au chlorure de calcium.

Etat actuel, 16 juillet. — Le visage est blafard, les lèvres, les gencives, les conjonctives sont exsangues. Il n'y a pas toutefois d'amaigrissement notable et la face est même légèrement bouffie.

La lassitude est extrême, la malade se plaint de vertiges, de dyspnée au moindre effort.

Cœur : Bruits réguliers. Toutefois dans le quatrième espace intercostal gauche, au niveau de la région sus-apexienne, on entend un léger souffle méso-systolique.

Vaisseaux : Bruit de diable dans les veines du cou.

Foie : Normal à la percussion et à la palpation.

Rate : Très augmentée de volume.

Les ganglions lymphatiques ne sont pas hypertrophiés; toutefois, dans la région sus-claviculaire gauche, on sent une petite tumeur qui roule sous le doigt.

Au toucher vaginal, le col utérin est dur, entrouvert, saignant. L'organe est très gros et dans le cul-de-sac postérieur, on perçoit une tumeur qui fait suite au corps utérin.

Urines : Ni sucre, ni albumine.

Poumons : Submatité au sommet gauche, pas de troubles fonctionnels, pas de troubles digestifs, l'appétit est conservé, bien qu'assez capricieux.

Fièvre : A son entrée à Tenon, la malade eut des accès de fièvre irréguliers, favorablement influencés par la quinine.

Dans les trois derniers mois de son séjour à Tenon, on vit se développer une tumeur hépatique accompagnée d'ascite. Morte au début de l'année 1902.

Sang : L'examen du sang pratiqué à de nombreuses reprises, nous a donné les résultats suivants :

	4 JANVIER	7 JUILLET	8 OCTOBRE	9 NOVEMBRE	5 DÉCEMBRE	24 DÉCEMBRE
Globules rouges	1.450.000	1.800.000				
Globules blancs	14.000	7.000				
Polynucléaires neutrophiles		50,5	59,2	54	35	48,4
Forme de transition		2	2	3,5	1,5	0
Polynucléaires éosinophiles		0	0,8	0	1	0,4
Polynucléaires basophiles		0,5	0,4	0	0	0
Lymphocytes		41	35,6	30	59	44
Grands mononucléaires		4	0	8,75	2,5	7,6
Mononucléaires éosinophiles		0	0	0,25	0	0
Mononucléaires neutrophiles		3	2	3,5	0	1,2
Mononucléaires basophiles granuleux		0	0	0	1	0,4
Normoblastes pour 100		40	24	4	40	45
Leucocytes normoblastes en caryocynèse		26	12	22	9	23
Mégalo blastes		4	0	1	1	1

A l'autopsie, on trouve une rate énorme, un foie volumineux marbré de taches blanchâtres, un fibrome utérin et une tumeur au niveau de l'ovaire gauche, de la grosseur d'une mandarine. La moelle osseuse était rougeâtre. Les ganglions lymphatiques n'étaient hypertrophiés en aucun endroit.

Examen histologique (pratiqué par M. Dominici) : Cet examen a porté sur la moelle osseuse, la rate, les ganglions mésentériques, l'appendice cæcal, le foie et l'ovaire. Ces organes ont été étudiés sur coupes et sur frottis, à l'exception de la moelle, qui n'a été examinée que sur frottis.

Moelle osseuse (sternale et costale) : Les mégacaryocytes, les myélocytes neutrophiles, éosinophiles et basophiles, sont beaucoup moins nombreux que normalement. La rareté de ces éléments est d'autant plus frappante que la quantité des hématies nucléées est considérable. Ces hématies nucléées sont des normoblastes et des mégaloblastes dont le noyau est en général lobé, découpé en sorte de folioles et parfois en caryolyse.

Des cellules rondes, non granuleuses et dépourvues d'hémoglobine, sont mêlées en grand nombre aux précédentes.

Rate : Corpuscules de Malpighi. En certains points, les cellules libres des corpuscules se disposent sans ordre au lieu de s'agencer régulièrement par rapport à l'axe artériel. Les travées du réticulum du tissu lymphoïde s'épaississent et leurs mailles s'élargissent ça et là, pour loger des amas de cellules arrondies ou ovalaires à noyau arrondi, à mince bordure protoplasmique claire.

Pulpe : Les mêmes éléments figurés s'amassent dans des sortes de lacunes, creusées dans de larges placards fibreux clairsemés dans la pulpe. Celle-ci est bourrée de mononucléaires de dimensions normales et de nombreux globules rouges à noyau et sans noyau.

Ganglions mésentériques : L'architecture des ganglions mésentériques est profondément modifiée. Les zones corticale et médullaire ont un aspect identique et leurs limites sont à peu près effacées. En effet, la substance folliculaire et le tissu caverneux sont constitués par de larges cavités, véritables nids de cellules libres, arrondies ou ovalaires, et dont

les parois sont formées par des travées fibreuses remarquablement épaisses. Dans les aréoles, s'accumulent aussi des globules rouges nucléés ou non.

Appendice cæcal : Le tissu lymphoïde est remanié de la même façon que celui des ganglions. La muqueuse est abrasée.

Foie : Vu à l'œil nu, le foie présente un aspect lardacé, dû à l'infiltration d'une substance blanchâtre, constituée par un feutrage scléreux alvéolaire, identique à celui décrit précédemment et renfermant les mêmes cellules rondes ou ovales. Le développement en est tel, que le parenchyme hépatique est réduit à une sorte de réseau à travées grêles, séparées par d'épaisses coulées de tissu néoplasique. A côté des cellules rondes à protoplasma incolore, figurent, en petit nombre, des hématies sans noyau, ou nucléées. Le foie est aussi le siège d'un processus hémolytique intense.

Ovaire : L'ovaire est un des principaux centres de développement de la tumeur; en dehors des vaisseaux sanguins, nous n'y avons pas trouvé de globules rouges à noyau.

Conclusions. — Deux faits essentiels se dégagent de l'étude précédente :

1° Tous les organes examinés sont le siège d'une transformation néoplasique, à type de tumeur maligne;

2° Celle-ci procède du tissu lympho-conjonctif, mais on ne peut le classer d'une façon rigoureusement précise. (Dominici).

OBSERVATION XI

(PARMENTIER ET CHABROL, *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1909, t. II, p. 341)

Col... Louis, 45 ans, entre salle Lorain, lit n° 13, le 13 janvier 1907.

Le malade nous est adressé avec le diagnostic : « Tuberculose pulmonaire ». Les téguments ont une teinte jaune blafard; les muqueuses sont décolorées et les paupières légè-

rement bouffies. Cet homme a maigri de 10 kilogrammes en l'espace de quatre mois et il éprouve une faiblesse extrême.

La recherche des antécédents n'apporte aucun renseignement méritant d'être relevé. Il exerce depuis quinze ans le métier de menuisier et n'a jamais été soumis à la moindre intoxication professionnelle; il nie la syphilis et ne présente pas de stigmates d'éthylisme. Il a fait son service militaire en France, n'a jamais eu d'accidents paludéens; somme toute, il est resté bien portant jusqu'au commencement du mois de novembre 1907.

Vers cette époque, ses forces commencent à diminuer en même temps qu'il éprouve une sensation de pesanteur à l'épigastre. Il ne souffre pas, mais ses digestions sont plus lentes qu'autrefois et accompagnées de bâillements; il ne suit d'ailleurs aucun régime. Peu à peu l'anorexie apparaît non élective; les vomissements et les régurgitations font défaut. La constipation opiniâtre n'est jamais entrecoupée de débâcles diarrhéiques; ni méléna, ni hématomèses.

Cependant, l'amaigrissement s'accuse de plus en plus; puis viennent les vertiges, les palpitations. Tous les symptômes s'accroissent jusqu'à la fin de janvier 1908. Brusquement, sans cause appréciable, l'état général subit alors une aggravation manifeste, mais, malgré cette recrudescence, la pesanteur épigastrique tend à disparaître. Notre malade n'éprouve aucune douleur; il vient à l'hôpital pour sa faiblesse et son anémie, et, de fait, sa pâleur, son asthénie sont les premiers symptômes qui retiennent notre attention.

Examen. — L'aspect général est des plus typiques. La décoloration des muqueuses et des téguments est extrême. Ce n'est ni la teinte verdâtre de la chlorose, ni la teinte jaune paille du cancer avéré, c'est la pâleur du cadavre. La peau sèche, écailleuse, conserve le pli qui lui est imprimé; mais, au niveau du visage, la consistance molle, tremblotante des joues et des paupières nous rappelle le myxœdème. Les malléoles légèrement tuméfiées gardent l'empreinte des doigts.

Le malade parle lentement et avec effort; sa voix est soufflée plutôt qu'articulée. Inerte dans son lit, il garde la même attitude durant des heures entières; il s'assoit difficilement et sa tête retombe aussitôt inclinée.

Pâleur, amaigrissement, faiblesse très prononcée résument à eux seuls tout le tableau clinique, et l'examen des différents appareils ne nous fournit aucun renseignement bien significatif.

Les troubles digestifs appellent d'abord notre attention, l'anorexie, la constipation ayant marqué le début des accidents. Cependant l'anorexie n'est pas élective; le malade n'éprouve pas un dégoût spécial de la viande et des matières grasses. La langue est blanche, saburrale; sa muqueuse et celle de la face interne des joues ne sont pas pigmentées.

La région épigastrique et les hypocondres ne sont pas sensibles à la pression. L'abdomen est souple, sans induration. On ne perçoit qu'une légère résistance au niveau de l'estomac. Le foie non débordant, mesure 12 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Il n'existe ni ascite, ni circulation collatérale. La rate, nettement perceptible, mesure 15 centimètres en hauteur et 10 centimètres en largeur. Les ganglions susclaviculaires et inguinaux ne sont pas augmentés de volume.

Le pouls bat à 96; il est petit, régulier, hypotendu (13 au sphygmomanomètre). Les bruits du cœur sont sourds et l'appareil circulatoire ne nous révèle qu'un symptôme appréciable : un souffle vasculaire à l'auscultation de la jugulaire interne, souffle doux, continu à renforcement systolique, auquel s'associe un thrill vibratoire perçu à trois centimètres au-dessus de la clavicule.

Il existe une dyspnée légère, qui ne dépasse point trente respirations par minute; elle n'est pas en rapport avec les rares sibilances qui siègent à la base des deux poumons.

Les urines atteignent 800 centimètres cubes en vingt-quatre heures; nous verrons plus loin les résultats de leur analyse.

Enfin, notons comme troubles nerveux : l'asthénie, la torpeur qui laissent cependant l'intelligence intacte. Le malade n'est pas atteint de paralysie, ni même de parésie. La sensibilité est conservée dans tous ses modes; les réflexes sont exagérés.

La température est abaissée à 36°9. Immédiatement nous

songeons à une anémie pernicieuse symptomatique et à sa cause la plus fréquente : *le cancer de l'estomac*.

Voici les résultats des différents examens que nous avons pratiqués pour préciser notre diagnostic. L'examen hématologique fut malheureusement incomplet, car l'évolution rapide ne nous permit point de mesurer la résistance globulaire. Le surlendemain de l'entrée à l'hôpital, le coma succéda insensiblement à la torpeur et à l'asthénie progressive, et le malade s'éteignit le 15 mars.

Examen hématologique (deux heures avant la mort) :

Globules rouges	1.040.000
Globules blancs	3.500
Hémoglobine (Tallqwist) ...	0,60

Les déformations globulaires sont manifestes. Certaines hématies allongées, étirées en bissac, en massue ou en raquette, émettent des prolongements en forme de pseudopodes. A la poikilocytose s'associe la variabilité des dimensions globulaires, et un tiers des éléments présente une augmentation du diamètre moyen des hématies, atteignant 9 à 10 μ . La polychromatophilie n'est guère évidente que sur les globules géants; néanmoins la portion centrale de plusieurs globules, de taille normale, reste pâle, décolorée, et une zone rouge violacée la limite à la périphérie.

Nous n'avons point recherché, avec le liquide de Pappenheim, la présence d'hématies granuleuses.

Formule leucocytaire : 300 éléments (triacide, bleu de méthylène, éosinétoluidine).

Polynucléaires neutrophiles et formes de transition...	60
Myélocytes neutrophiles	8
Polynucléaires éosinophiles	4
Mononucléaires	15
Grands-monucléaires	6
Lymphocytes	6
Cellules de Turk	0,6
Globules rouges nucléés pour 100 éléments numérés..	44

Les myélocytes neutrophiles, l'éosinophilie légère, mais surtout le très grand nombre de globules rouges à noyau, caractérisent cette formule hématologique.

Parmi ces derniers, les deux tiers sont des normoblastes. Les mégaloblastes atteignent une quinzaine de μ et leur protoplasme polychromatophile rend très difficile leur distinction d'avec certains mononucléaires. On retrouve quelques rares figures d'expulsion du noyau et trois mégaloblastes sont en carolyse. Il ne semble pas exister de caryokinèse.

Enfin, deux éléments nucléés se différencient des précédents. Leur protoplasme prend une coloration orangée; leur noyau, petit, excentrique, en pycnose, tend à être expulsé, et cet aspect rappelle celui du métrocyte de Engel.

La myélocytose neutrophile atteint 8 p. 100 et, peut-être, faut-il rapprocher des myélocytes certains éléments mononucléés dont les granulations sont discutables. Nous les avons rangés dans la série lymphoïde parmi les grands mononucléaires, mais leur noyau pâle, leur protoplasme clair et étendu les rapprochent du groupe qu'Aubertin désigne sous le nom de « grands lymphocytes », et l'on sait que certains auteurs attribuent à ces éléments une origine médullaire.

Le nombre des hémoblastes sur l'hématimètre de Hayem est sensiblement normal.

Le caillot s'est rétracté en l'espace de dix minutes, et n'était pas dissous vingt-quatre heures plus tard.

Le sérum sanguin, clair, non teinté, ne renferme pas d'hurobiline.

L'examen bactériologique du sang est négatif après un ensemencement de 10 centimètres cubes en bouillon peptoné.

Chimisme gastrique :

A jeun, après quatorze heures : 22 centimètres cubes de liquide bilieux, verdâtre; dépôt floconneux. A = 0.

Repas d'épreuve et tubage après 78 minutes. (Les dosages sont exprimés en milligrammes d'H CL pour 100 centimètres cubes de liquide).

	Liquide normal	Liquide examiné
Acidité totale	A 190	0
H CL libre	H 44	0
H CL combiné organique	C 170	22
Chlorhydrie	H + C 214	22
Chlore total	T 328	273
Chlore minéral fixe	F 107	251
Coefficient	$\frac{A - H}{C}$ 86	0
Coefficient	$\frac{T}{F}$ 3	1,08

Peptones : traces.

Résidu : incolore.

Caractères physiques : 15 centimètres cubes de liquide épais, muqueux, mal émulsionné.

Epreuve de Weber : Négative dans le suc stomacal et les selles.

Examen des urines :

Clares, sans dépôt, en 24 heures.....	800 cc.
Albumine	0
Sucre	0
Urobiline	Très lég.
Acide urique	0 gr. 30
Urée	4 gr.
Chlorures	3 gr. 50

Autopsie. — L'autopsie révèle un cancer de l'estomac. L'organe rétracté remonte par sa limite inférieure à trois travers de doigts au-dessus de l'ombilic; il n'est pas vascularisé; sa forme n'est point modifiée, mais la grande courbure est parsemée de nombreux ganglions dont les plus volumineux atteignent les dimensions d'une noix.

Il n'existe pas d'adhérences ni de métastases visibles macroscopiquement à la surface de la masse intestinale.

Les parois de la grande courbure ont une consistance fibreuse et crient sous le scalpel; l'induration s'étend du pylore au cardia, mais elle prédomine au niveau de l'antrum pylorique et remonte sur les faces antérieure et postérieure de l'estomac, suivant une étendue de trois travers de doigt.

Le pylore est perméable; sa muqueuse n'est point congestionnée ni ulcérée, et sa surface, normale en apparence, ne présente aucune végétation.

Rappelons dès maintenant les résultats de l'examen histologique pratiqué après fixation au Dominici et coloration à l'éosine-bleu de toluidine et à l'hématoxyline-éosine. Il s'agit d'un squirrhe de l'estomac. Les éléments cancéreux sont disséminés sans aucun groupement dans l'épaisseur des parois; celles-ci sont envahies par un tissu conjonctif abondant, composé d'éléments fibroïdes et de cellules conjonctives jeunes, peu allongées,

Dans les mailles du stroma se trouvent des cellules néoplasiques. Elles s'ordonnent en boyaux pleins, anastomosés entre eux ou, parfois, en amas plus ou moins irréguliers. Ces cellules sont polyédriques ; leur volume atteint 15 à 20 millimètres. Le noyau, légèrement basique, peu coloré par l'hémathoxyline, ne renferme que des filaments chromatinien peu accusés ; plusieurs présentent des figures de karyokinèse. Le protoplasme n'est pas granuleux et ses dimensions sont très réduites.

De place en place, on observe quelques nodules inflammatoires, sous la forme de cellules rondes, réunies en amas ; elles prédominent surtout dans la muqueuse, au voisinage de la *muscularis mucosæ*.

Il n'existe aucune lésion de l'intestin méritant d'être mentionnée.

Les reins, de coloration lie de vin, sans atrophie ni granulation, ne renferment aucune trace de pigment.

Le cœur n'est pas dilaté ; ses parois gardent leur épaisseur normale, et leurs éléments n'ont pas subi de dégénérescence graisseuse appréciable.

Le foie est brunâtre, légèrement rouillé ; son poids atteint 1.400 grammes. A la coupe, il ne présente ni nodule carcinomateux, ni sclérose. Histologiquement, on reconnaît la dégénérescence graisseuse de la région centrale du lobule ; cette stéatose est moins intense dans la zone périportale. Certaines cellules hépatiques sont, en outre, infiltrées de pigments, qui forment même de véritables amas au voisinage de l'espace porte ; mais la sidérose fait défaut dans un grand nombre de lobules et, somme toute, elle reste discrète dans l'ensemble du parenchyme.

Les noyaux cellulaires sont généralement intacts, mais plusieurs sont volumineux, légèrement vésiculeux et irréguliers.

La moelle fémorale est prélevée au milieu de la diaphyse fémorale. Son tissu est homogène, rouge vif ; la graisse a complètement disparu.

Un faible grossissement montre immédiatement que la préparation est remplie d'éléments figurés ; la moelle osseuse est en pleine activité, mais, de place en place, on est surpris de

rencontrer des amas cellulaires disposés en boyaux et en placards plus ou moins réguliers. Ces amas sont disséminés dans tous les points de la préparation et leur teinte lilas tranche sur le fond bleu que donne à la coupe la coloration de Dominici.

Un fort grossissement permet de préciser la nature de ces éléments anormaux. Ils sont composés de cellules polyédriques étroitement unies, dont la taille est le double ou le triple de celle des leucocytes. Leur noyau est nettement perceptible ; il occupe presque toute la cellule, mais il est clair, vésiculeux, parcouru de filaments chromatinien très grêles, irréguliers, peu colorés par l'hématoxyline ; leur nucléole est peu développé. De rares éléments offrent des figures de karyokinèse. Le protoplasma qui entoure le noyau n'est point granuleux ; il semble peu dense, et, en plusieurs points, il est creusé de vacuoles, dont certaines réunies forment une grosse vésicule.

Dans l'intervalle des amas cellulaires, on retrouve les éléments de la moelle osseuse, et ces éléments s'opposent nettement aux précédents par leur volume, leur forme et leur coloration. Ce sont surtout des myélocytes à gros noyau clair, vésiculeux et dont le triacide montre les granulations neutrophiles. Les éosinophiles sont beaucoup plus nombreux qu'à l'état normal, mais il est très rare de rencontrer des myélocytes basophiles.

En d'autres points, des éléments blancs diffèrent des précédents par l'absence de gros grains chromatiques siégeant dans leur noyau. En outre, leur protoplasme clair ou basophile n'est pas granuleux, leur taille est plus petite : il s'agit de petits mononucléaires non granuleux.

L'augmentation du nombre des éléments myéloïdes semble surtout porter sur les globules à noyau, et leur pourcentage donne 18 % des cellules de la moelle osseuse ; ce sont des normoblastes. Un tiers seulement en est représenté par les mégaloblastes, il n'y a pas de myélocytes ; enfin, nous n'avons pas retrouvé de mégakaryocytes.

Les signes de destruction globulaire sont peu marqués au niveau de la moelle. Le pigment est en faible quantité, qu'il soit libre ou inclus dans le protoplasme de quelques grands mononucléaires.

En résumé, ce sont de beaucoup les myélocytes granuleux, qui dominent : en particulier, les éosinophiles, mais, proportionnellement, il existe un nombre anormal d'hématies nucléées.

Cette réaction myéloïde coexiste avec la présence d'amas cellulaire volumineux qui, par leurs caractères, rappellent en tous points les éléments néoplasiques que nous avons décrits dans la paroi de l'estomac cancéreux.

La rate est hypertrophiée. Son poids atteint 600 grammes. Sa surface, rose violacée, est lisse ; à la coupe, le tissu splénique est assez ferme, reste exsangue et prend une teinte couleur chair musculaire. La capsule ne paraît pas épaissie, ni scléreuse.

A un faible grossissement, on reconnaît que les follicules sont augmentés de volume ; leurs limites sont moins nettes qu'à l'état normal et ils tendent à se rejoindre à leur périphérie.

La pulpe splénique n'est point congestionnée, et il faut rechercher dans ses sinus quelques rares amas mûriformes de pigments ocreux.

La particularité histologique de cette rate hypertrophiée est l'existence d'une réaction myéloïde très nette, répartie sur toute l'étendue des coupes. Un fort grossissement nous en fait reconnaître les détails.

Les follicules participent, pour une faible part, à cette réaction. Les cellules qui les constituent sont, en majeure partie, des lymphocytes ; ils contiennent un petit nombre de macrophages, mais, si l'on retrouve parmi leurs éléments quelques rares polynucléaires, on observe, surtout, en leur centre, des myélocytes basophiles.

Il n'y a point de pigment dans l'artère centrale du follicule, et ses parois ne sont point sclérosées.

La pulpe splénique ne contient pas, dans ses lacunes, d'amas de globules rouges. On ne trouve que ça et là des débris d'hématies rétractées.

Mais les cordons cellulaires présentent une hypertrophie réactionnelle qui porte sur tous les éléments de la série myéloïde. On reconnaît facilement des myélocytes neutrophiles ;

ce sont les plus nombreux. De forme irrégulière, ils offrent un gros noyau arrondi moyennement coloré, vésiculeux, avec deux gros grains chromatiques. Certains sont difficiles à différencier; la nature granuleuse de ces éléments ne pouvant être décelée à l'aide de l'éosine orange toluidine, il est nécessaire de recourir au triacide. Les polynucléaires neutrophiles sont également en grand nombre.

Les myélocytes éosinophiles semblent multipliés. Très faciles à identifier, ils se réunissent en amas de 8 à 12 sur plusieurs points de la préparation.

Les hématies nucléées sont ~~plus rares~~ que les éosinophiles. Ce sont des normoblastes, dont plusieurs présentent un début de caryolyse.

Signalons également un petit nombre d'éléments au noyau clair, régulier, dont le protoplasme reste pâle sans granulations.

S'opposant aux myélocytes, ces mononucléaires semblent représenter les cellules pulpaies.

Enfin, mentionnons l'absence d'éléments volumineux à noyau bourgeonnant, susceptibles de rappeler les mégakaryocytes.

En résumé, l'intensité de la réaction myéloïde, contrastant avec l'absence relative de sidérose et de macrophagie, caractérise surtout l'examen du tissu splénique.

Ganglions. — Nous retrouvons le caractère précédent : l'absence de macrophagie et de surcharge pigmentaire. Mais la réaction myéloïde paraît ici douteuse.

Dans les sinus sont de gros mononucléaires à protoplasme clair et quelques rares polynucléaires neutrophiles. Les follicules volumineux sont constitués essentiellement de mononucléaires. Enfin, le ganglion examiné ne nous a point paru présenter de cellules cancéreuses.

CHAPITRE III

Étude clinique.

Le syndrome clinique que nous allons décrire est, avant tout, caractérisé par trois symptômes principaux : anémie avec splénomégalie, et myélémie ou, plus exactement, présence d'hématies nucléées en très grand nombre.

Cet ensemble symptomatique est bien connu : c'est le syndrome de P.-E. Weil et Clerc, analogue chez l'adulte de l'anémie pseudo-leucémique de l'enfant (syndrome de Von Jacks-Luzet). Mais alors que ces auteurs, en étudiant leur syndrome le disent le plus souvent essentiel, ici la clinique parfois, l'autopsie toujours, nous montrent le rôle joué par le néoplasme dans la production du syndrome.

★
* *

Le cancer, dont les métastases entraîneront le syndrome n'est pas, au moins dans les observations que nous avons rencontrées, une néoplasie primitive du

squelette ou de la moelle osseuse, ni même des organes hématopoïétiques.

Si nous nous reportons à nos observations, nous voyons qu'il s'agit le plus souvent, de néoplasmes gastriques. Vient ensuite le sein, puis l'utérus. La prostate a été mise en cause une fois par Braun, mais nous n'avons pas retrouvé cette observation.

DÉBUT. — Le cancer peut quelquefois avoir des manifestations habituelles, et c'est au cours de son évolution clinique que l'on voit se surajouter le tableau spécial dont nous allons parler.

Dans d'autres cas, il passe inaperçu, on peut le dépister, en interrogeant soigneusement le malade, ou au cours de l'examen complet, en retrouvant la cicatrice opératoire. Il en était ainsi dans notre observation I. La cicatrice peut être normale, sans induration, sans adénopathie ganglionnaire; il n'y a pas de récurrence locale, plusieurs années ont passé depuis l'intervention. On peut alors se demander s'il s'agissait bien d'une tumeur maligne. C'est ainsi que le malade de Wolfer (Obs. IX) a présenté une apparence de guérison totale entre la résection du pylore et l'apparition du syndrome.

Enfin, chez d'autres malades, notamment chez celui de l'observation X, il n'y a aucun signe néoplasique. Parmentier et Chabrol n'ont pu mettre en évidence le cancer de l'estomac qu'ils ont trouvé à la nécropsie. Ils l'avaient soupçonné, ayant été amenés, par exclusion, à faire le diagnostic d'anémie pernicieuse symptomatique et à penser à sa cause la plus fréquente : le cancer de l'estomac.

C'est dans ce cas là que le tableau clinique se rapproche le plus du syndrome de Weil et Clerc. L'évolution est insidieuse, sans cause apparente, les malades perdent leurs forces progressivement, éprouvent une lassitude extrême, s'essoufflent facilement, ils deviennent pâles, se plaignent d'une sensation de pesanteur ou bien accusent une vague douleur dans l'hypocondre gauche. Ces symptômes durent plusieurs semaines ou plusieurs mois, pour s'aggraver au point de confiner le malade au lit.

PÉRIODE D'ÉTAT. — L'aspect du malade est presque toujours le même. La pâleur de la face est extrêmement intense, parfois tirant sur une teinte jaunâtre ; il y a, dans quelques cas, de la bouffissure des paupières. La décoloration des muqueuses atteint un degré extraordinaire, témoignant d'une anémie très marquée.

Les hémorragies sont assez fréquentes (malades des observations III, VI et VIII). Il s'agit tantôt d'épistaxis abondantes, d'hémorragies gingivales. Le point de départ est important à préciser, d'autant plus que ces malades peuvent avoir, du fait du néoplasme gastrique, des hématomèses ou des métrorragies à cause d'une tumeur utérine. Dans d'autres cas, ce sont des pétéchies, des hémorragies sous-cutanées plus ou moins étendues qui peuvent se produire à plusieurs reprises.

L'examen viscéral montre que les bruits du cœur sont affaiblis ; les souffles fréquents, les veines du cou sont aussi souvent le siège de bruits anormaux, de souffles anémiques.

L'abdomen est le plus souvent volumineux, il n'y a pas d'ascite, et on a de suite l'impression de tumeur dans sa partie supérieure. On pense à une tumeur gastrique si le malade présente des troubles digestifs. Elle peut exister, c'est certain, mais le plus souvent, l'augmentation de volume des hypocondres qui s'accompagne de pesanteur ou de gêne douloureuse, est due au changement de volume du foie et de la rate.

Le foie peut être augmenté de volume, mais pas d'une façon constante. Parfois, il est le siège de métastases secondaires donnant l'impression du foie marronné. Dans d'autres cas, au contraire, il est hypertrophié, mou ou dur, mais à surface lisse, à contours réguliers. En tout cas, l'hypertrophie reste inférieure, toutes proportions gardées, à celle de la rate, qui constitue le symptôme prédominant. L'ascite est exceptionnelle, et alors d'origine néoplasique.

La rate est, dans presque toutes les observations, augmentée de volume. Cette splénomégalie et l'anémie sont les premiers symptômes qui attirent le plus souvent l'attention. L'augmentation de volume de l'abdomen, la gêne douloureuse dans l'hypocondre gauche tiennent à la présence d'une rate énorme qui dépasse largement le rebord costal, atteint l'ombilic, la crête iliaque. La forme de l'organe est conservée, la surface splénique est lisse. La palpation provoque de la douleur et révèle une augmentation de la consistance, qui va jusqu'à l'induration.

Les ganglions ne sont généralement pas augmentés de volume. Jamais ils ne présentent les dimensions que l'on rencontre dans les leucémies lymphatiques.

L'examen du squelette est le plus souvent très important. Quelquefois, il existe des déformations osseuses apparentes, tumeurs au niveau d'une clavicule ou même des fractures spontanées de côtes par exemple. Mais, le plus souvent, les os ne sont pas modifiés dans leur aspect ou leur consistance. Leur fonction de soutien n'est pas altérée. Les lésions de généralisation siègent dans la moelle osseuse, c'est alors un nouvel élément très important pour le diagnostic.

Les douleurs osseuses ont des caractères divers. Elles ont un siège variable : dans les côtes, le sternum, plus souvent encore dans les membres inférieurs, les jambes en particulier. Dans d'autres cas, le malade se plaint de douleurs dans la région lombaire, qui ont donné le change et pu faire croire à un mal de Pott, douleurs qui s'irradient dans le bassin et les membres inférieurs. Ces douleurs sont spontanées, parfois violentes, exaspérées par la pression au niveau du point douloureux. Parfois, les mouvements de la hanche sont douloureux et limités. Dans certains cas, avec ces douleurs, il existe des signes de paraplégie spasmodique ; cette paraplégie douloureuse doit faire penser à la lésion cancéreuse des corps vertébraux. Dans d'autre cas, comme dans notre observation I, on ne trouve aucun signe neurologique pour expliquer cette impotence qui ressemble presque à une paralysie : pas de modifications de la réflexivité, pas de signes d'irritation du faisceau pyramidal ou des racines. Les pressions douloureuses des apophyses, les douleurs costales, les points douloureux des os longs, font penser, pour peu qu'il y ait défor-

mation légère de la colonne, à des douleurs ostéomalaciques.

C'est à ce moment que *la radiographie* pourrait être utile. Elle n'est pas signalée dans les observations antérieures à la nôtre, qui remontent au moins à 1909. Dans notre cas, l'état de la malade n'a pas permis un transport qui eut été difficile. Nous regrettons cette lacune dans notre observation, mais les résultats trouvés dans la radiographie *post mortem* nous ont montré des points intéressants. C'est ainsi qu'il nous a été possible de voir des modifications discrètes, mais certaines, de la substance osseuse des corps vertébraux, qui, par places, présentent des foyers décalcification extrêmement nette, disséminés dans toute l'épaisseur, diffus et de petite taille. A côté de ce processus destructif, il existe un processus d'ostéogénèse qui se manifeste sous la forme de crochet qui relie le bord antérieur des vertèbres. Mais, ce double processus, s'il n'a pas atteint l'os d'une façon suffisante dans sa forme, a permis cependant quelques modifications des corps vertébraux : léger tassement d'une ou deux vertèbres, sans modification des disques inter-vertébraux. Le fémur nous a montré la présence de petites cavités plus claires que le reste de l'os, pouvant ressembler aux cavités de la maladie osseuse de Recklinghausen. Mais ces lésions radiographiques ne sont peut-être pas toujours aussi nettes. Les phénomènes douloureux osseux devront cependant toujours nous conduire à faire ces radiographies qui pourront même nous confirmer la présence de métastases dans le squelette.

Pour terminer l'examen, notons que nous n'avons pas trouvé d'observation où les urines aient contenu de l'albuminose, comme dans certaines tumeurs primitives de la moelle osseuse (myélomes).

Ainsi donc, le tableau clinique est dominé par l'aspect anémique, qui s'accompagne de splénomégalie très marquée et de douleurs osseuses très violentes, la radiographie venant montrer des atteintes diffuses du squelette. Le diagnostic n'est déjà pas douteux, mais l'examen du sang va venir le confirmer. A lui seul, il permettra même de le faire complètement. C'est ainsi que Noegeli, dans l'observation de Wolfer, fit à distance sur l'examen des lames de sang le diagnostic de métastases osseuses multiples.

EXAMEN HÉMATOLOGIQUE. — C'est lui qui représente la troisième branche du trépied symptomatique du syndrome de Weil et Clerc.

Il existe d'abord dans la plupart des cas une diminution considérable du taux des globules rouges. En moyenne, les chiffres se maintiennent entre 1 et 2 millions ; ils sont même descendus à 681.000 dans une des observations de Frese.

La quantité d'hémoglobine varie de 15 % à 60 %. L'étude de la valeur globulaire est très intéressante, si parfois elle est à 0,50, elle monte souvent et dépasse l'unité, elle atteint même deux dans l'observation de Pramentier et Chabrol. Dans notre observation personnelle, elle atteignait 1,18.

Les hématies sont en général très déformées avec poikilocytose et anisocytose. La polychromatophilie a été observée par Parmentier et Chabrol, nous avons

noté aussi dans notre cas la métachromasie.

Mais surtout ce qui domine dans les globules rouges, c'est la présence d'hématies nucléées, qui sont constantes dans des proportions où on ne les constate dans aucune anémie. Elle varie de 1 à 44 %. Dans notre observation, 37 % des éléments nucléés. Dans le cas de Wolfer, elles étaient aussi nombreuses que les globules blancs, 25.900 par mm³.

Les unes ont un noyau normal, d'autres présentent des modifications plus ou moins marquées. D'après les auteurs, on peut voir tous les stades de destruction ou d'expulsion du noyau.

Noegeli dit que les 3/4 des hématies nucléées sont des normablastes. Les mégalo blastes ont été vus fréquemment.

Le chiffre des globules blancs est variable, il peut être normal; dans un cas, celui de Parmentier et Chabrol, il est tombé à 3.500 ; dans les autres cas, il existe une leucocytose manifeste.

La polynucléose est peu fréquente ; au contraire, le chiffre des polynucléaires est tombé à 42,5 % ; 39 % dans certaines observations. Cette diminution des polynucléaires étant due à la plus grande abondance des formes anormales.

Les mononucléaires sont souvent à un taux très bas. Les lymphocytes varient dans des proportions qui ne sortent guère de la normale.

Enfin, les éosinophiles varient de 0,5 à 4 %. Ces modifications des globules blancs seraient en somme assez banales s'il ne s'y joignait l'apparition en quantité assez considérable d'éléments anormaux, qui

explique la diminution relative des mono ou polynucéaires.

Les myélocytes ont été vus dans presque tous les cas, dans des proportions variant de 0,7 à 11 %. Ce sont le plus souvent des myélocytes neutrophiles ou éosinophiles. Deux fois a été signalée la présence de myéloblastes par Noegeli et Wolfer. La présence de grands mononucéaires basophiles non granuleux (cellules de Turk) a été signalée une fois. Parmentier et Chabrol ont eu des éléments mononucéés dont les granulations sont discutables, à noyau pâle, protoplasma clair, qui les fait ressembler à ce qu'Aubertin a appelé grands lymphocytes, que certains auteurs considèrent comme d'origine médullaire.

L'étude des hémato blasts n'a été faite qu'exceptionnellement chez le malade de Parmentier et Chabrol, leur nombre était normal.

L'étude des hémolysines n'a été faite dans aucune de nos observations. Luzatto, dans une observation où il s'agissait d'un cancer de l'estomac avec anémie grave, réaction myéloïde du sang et présence de nodules métastatiques dans la moelle osseuse, a trouvé des signes de sidérose nette dans la rate, le foie, et absente dans la moelle osseuse. Dans l'observation XI (Parmentier et Chabrol) ont vu dans la rate quelques rares débris globulaires. La sidérose faisait défaut dans les ganglions et la moelle osseuse. Dans notre observation, il y avait une surcharge pigmentaire des ganglions médiastinaux, mais dans la rate, la sidérose était peu marquée.

Le critère de ce syndrome au point de vue héma-

tologique nous est fourni par la forte réaction myéloïde. Si, dans la leucémie, cette réaction porte sur les myélocytes, si dans l'érythrémie, elle porte sur les globules rouges normaux, ici, c'est sur les deux séries que la réaction s'exteriorise, avec une prédominance sur les globules rouges nucléés, à tel point que, pour suivre la nomenclature d'Aubertin, on peut voir, en se plaçant au point de vue hématologique, toutes les transitions entre la myélomatose leucocytaire sub-leucémique et la myélomatose hémoglobique sub-érythrémique.

Le tableau ainsi complété par un tel syndrome hématologique, semble suffisamment précis pour permettre le diagnostic.

CHAPITRE IV

Diagnostic

Lorsque le schéma clinique et hématologique est au complet avec son trépied symptomatique, la splénomégalie avec anémie et myélémie, avec les douleurs osseuses surajoutées, avec la notion évidente de tumeur maligne viscérale, il sera facile de faire le diagnostic.

Il n'en est pas toujours ainsi. Dans la pratique, le diagnostic peut se poser de deux manières :

1° *Le cancer viscérale est évident* : troubles digestifs, avec hématémèses, signes de cancer gastrique, cicatrice opératoire de cancer du sein, etc... On croit avoir affaire à une anémie cancéreuse. L'examen abdominal surprend un peu. La rate, à l'opposé des faits classiques, est non pas diminuée de volume, mais hypertrophiée, on peut penser à des métastases spléniques. Mais la formule sanguine vient montrer l'ano-

malie. De suite, on regarde alors les organes hématopoïétiques, la rate est, on le sait déjà, hypertrophiée. La moelle osseuse a déjà parfois attiré l'attention par des phénomènes douloureux au niveau des os, soit par des sciaticques qui ont fait dire, compressions radiculaire ou médullaire par métastases osseuses ; un examen plus complet montrera l'absence de signes neurologiques s'il s'agit des douleurs osseuses proprement dites. La radiographie viendra parfois compléter ce diagnostic.

2° *Le cancer*, dans d'autres cas, *n'est pas évident* et le problème se présente de la façon suivante : il s'agit d'une anémie avec grosse rate. Le diagnostic qui doit venir à l'esprit est celui de leucémie et, d'emblée, on a le réflexe de faire un examen du sang.

Cependant, pour être plus complet, signalons qu'on pourra se demander s'il ne s'agit pas d'autres affections plus rares.

Certaines splénomégalias peuvent ressembler d'assez loin à notre tableau clinique : telles la dégénérescence amyloïde de la rate au cours de certaines affections chroniques, les splénomégalias en rapport avec certaines affections hépatiques, cirrhose, ictère ne sont qu'une partie du syndrome morbide.

Les *splénomégalias infectieuses et parasitaires* seront d'un diagnostic facile, au cours de la typhoïde ou du paludisme, où l'examen du sang avec la leucocytose lymphocytaire, la présence de pigment mélanique, et parfois de l'hématozoaire viennent signer indiscutablement l'étiologie.

La *splénomégalie de la tuberculose splénique*, s'accompagne parfois d'anémie: il faut se rappeler toutes les modifications sanguines que peut apporter la tuberculose des organes hématopoïétiques. Roque, Cordier, Rebattu, ont, ici à Lyon, insisté sur l'érythrémie de la tuberculose splénique, sur la splénomégalie avec érythrémie et lymphadénie d'origine tuberculeuse.

Enfin, l'*épithélioma primitif de la rate* ou maladie de Gaucher et la *maladie de Banti* peuvent, à un moment donné, à cause de l'anémie, prêter à confusion.

Mais l'examen hématologique pratiqué, toutes ces affections sont éliminées ainsi que la *leucémie myéloïde* qui paraissait à coup sûr l'hypothèse la plus plausible.

Il faut reconnaître pourtant que, dans certains cas, dans les leucémies myéloïdes frustes, les myélomatoses leucocytaires sub-leucémiques avec splénomégalie, la myélémie avec son chiffre leucocytaire peu élevé, pourra rendre le diagnostic difficile. De même dans certaines myélomatoses, dans quelques cas de myélomes multiples des os (Kahler), il peut y avoir des modifications de la formule sanguine rappelant notre syndrome hématologique, mais ce n'est pas la règle. Il s'agira donc dans certains cas de diagnostic parfois difficile. En tout cas cependant, il est extrêmement simple d'éliminer les leucémies classiques.

On pourra penser aussi à une *aménie pernicieuse*. Il est bien évident que, par certains points, le syndrome rappelle l'anémie de Biermer, mais la splénomégalie n'y est point la règle. Quand on parle de splé-

nomégalie dans l'anémie pernicieuse, il s'agit toujours d'une hypertrophie discrète, tardive dans son apparition. Strumpell a cependant signalé un cas où la rate était très augmentée de volume ; Scott Warhins cite les chiffres de 570 grammes ; Fishel, 700 grammes ; Jackson, 795 grammes ; mais ce sont là des exceptions. De même dans l'anémie de Biermer, s'il y a réaction nucléée érythrocytaire, elle ne dépasse pas 3 à 5 %. Dans des cas exceptionnels, des chiffres élevés ont été cependant rencontrés : 70 % d'après Chauffard et Labbé ; Billings a vu 10.000 hématies nucléées par mm³ ; Bezançon et Labbé, 10.000 normoblastes. Ce sont là des exceptions. La réaction nucléée est très discrète, peu prononcée (Ehrlich).

On peut se demander aussi s'il ne s'agit pas d'une *anémie grave symptomatique* et la rattacher à sa cause fréquente : un cancer latent. Dans ces cas-là, il y a une aglobulie moyenne avec diminution de la valeur globulaire, leucocytose. Si le chiffre de globules rouges descend au-dessous de 800.000, la présence de globules rouges à noyau traduit la réaction médullaire. En tous cas, la spénomégalie fait défaut.

En réalité, en fait, c'est au diagnostic *d'anémie splénique* à forme myéloïde que l'on est ramené, et, dans le groupe disparate des anémies spléniques, un syndrome cadre tout à fait avec notre exposé symptomatique : c'est le *syndrome splénomégalie chronique*, avec anémie et myélémie de Weil et Clerc ou anémie splénique myéloïde de Vaquez et Aubertin. Ces auteurs, dans les articles où ils traitent de ce syndrome, signalent bien que le cancer peut intervenir, mais plus

souvent il reste, disent-ils, d'origine indéterminée, comme le syndrome de Von Jacks-Luzet chez l'enfant. Certains le rattachent aux leucémies.

Le diagnostic devient donc un diagnostic étiologique : comment reconnaître le rôle du néoplasme dans ces anémies spléniques myéloïdes ?

En présence de ce syndrome, même en l'absence de renseignements cliniques pouvant faire penser à un cancer, l'apparition de douleurs osseuses extrêmement intenses doit orienter dans le sens, non seulement d'une réaction médullaire, mais d'une métastase néoplasique. Ces douleurs s'accompagnant, même dans certains cas, de parésie musculaire. La radiographie faite permettra de déceler parfois des lésions d'une diffusion que l'on ne soupçonnait pas (Laborde).

Souvent arrivé à ce stade, un interrogatoire plus minutieux, des examens répétés, pourront faire retrouver le néoplasme primitif.

*
* *

Quoi qu'il en soit, quelle que soit la façon dont se pose le diagnostic, si à un syndrome de splénomégalie avec anémie et réaction myéloïde accusée, portant principalement sur les globules rouges à noyaux, viennent s'ajouter des douleurs osseuses extrêmement violentes, il faudra soupçonner la métastase médullaire. C'est ainsi que l'on pourra compléter un diagnostic étiologique : quand la notion de cancer est

absente, l'interrogatoire ou un examen minutieux feront soupçonner le néoplasme primitif viscéral. Si le cancer est évident, le diagnostic sera poussé plus loin par l'affirmation de la présence de métastases médullaires osseuses que la radiographie pourra mettre en lumière.

CHAPITRE V

Anatomie pathologique

Nous ne parlerons que brièvement de la tumeur primitive, elle a des points de départ variés comme nous l'avons dit précédemment, c'est le plus souvent le cancer de l'estomac qui est en cause, puis vient le cancer du sein et, loin derrière, ceux de la prostate et de l'utérus. Nous signalerons aussi que le néoplasme peut donner des métastases dans les autres organes, ainsi dans notre observation personnelle, la granulie pleurale, les caractères des métastases hépatiques, font penser à l'inoculation par voie sanguine.

Mais nous voudrions surtout insister dans ce chapitre sur l'état des organes hématopoïétiques.

Il est un des organes de l'hématopoïèse normale qui est, dans toutes les observations, le siège d'un envahissement néoplasique. Les autres organes : rate, ganglions, ne sont pas régulièrement envahis.

MOELLE OSSEUSE. — Dans toutes les observations où elle a été étudiée, elle présentait un envahissement certain.

Le plus souvent, il existe des lésions macroscopiques graves, la présence de foyers métastatiques au niveau des os entraîne des déformations. Ces métastases sont multiples : bassin, vertèbres, côtes rocher, dans d'autres cas, c'est le sternum. Parfois, il y a des fractures de côtes spontanées (observation IV), parfois, il s'agit de tumeurs perceptibles. Mais il n'en est pas toujours ainsi. Dans certains cas, rien macroscopiquement à l'examen clinique, ne vient dire qu'il y a des lésions osseuses, il faut alors la radiographie pour mettre en évidence un processus ostéogénétique ou raréfiant que la clinique n'aurait pas montré. Dans notre observation, si les douleurs osseuses devaient faire soupçonner la métastase, nous n'avions comme déformation apparente que la cyphose, que la malade disait être assez ancienne. Mais la radiographie mettait en évidence des lésions diffuses où les deux processus d'hypergénèse et de raréfaction osseuse entrent en jeu.

Si l'on examine macroscopiquement ces pièces au cours de l'autopsie, les os peuvent avoir des aspects variés; Frese a vu, sur l'os iliaque, par exemple, des productions ostéophytiques au-dessous desquelles on découvre une moelle osseuse rouge, contenant des îlots néoplasiques blanchâtres. Parfois dans l'os ainsi modifié, il y a une cavité remplie de liquide hémorragique. Dans notre observation I, au niveau des vertèbres, les lésions étaient extrêmement étendues, les

corps vertébraux ramollis, mais non ou peu déformés, montraient à la coupe une moelle d'aspect jaunâtre, par endroits ramollie en une sorte de magma noirâtre.

Par endroits, dans certains cas, il s'agit de lésions plus discrètes encore. A la coupe, le tissu osseux n'est pas altéré, mais à la coupe de la moelle, on constate la présence de nodules jaunâtres dont l'examen histologique montrera la structure néoplasique.

Enfin, à l'extrême, comme dans notre observation XI, rien, macroscopiquement, ne pouvait faire penser à la métastase médullaire, mais histologiquement, la généralisation médullaire était de toute évidence. Le plus souvent, la moelle apparaît dans les portions où elle n'est pas envahie par le néoplasme, en pleine activité génératrice; elle n'est plus grise, mais elle est rouge, traduisant ainsi son hyperfonctionnement. Cependant, nous devons signaler que dans notre observation I, macroscopiquement, aucun foyer de moelle rouge n'était visible, ni dans les corps vertébraux ni dans le fémur examinés.

Histologiquement, que trouve-t-on ?

Bien qu'il n'y ait pas toujours de modifications osseuses apparentes, la texture de la substance médullaire a disparu et, dans les corps vertébraux par exemple, il est un certain nombre de faits qui sont particulièrement intéressants et qui soulèveraient les questions de la décalcification dans les régions d'envahissement néoplasique, des ostéomalacies paracancéreuses (Sicard et Coste). C'est ainsi que sur des coupes que nous avons faites de plusieurs corps ver-

tébraux, en quelques points il existe des nappes de nécrose qui correspondent certainement à des troubles circulatoires ; à côté, il existe des travées de tissu fibreux où il n'y a plus aucune formation osseuse, mais où on ne trouve pas de cellules néoplasiques, il s'agit là de lésions extrêmement diffuses, rappelant celles de l'ostéomalacie. Si l'on cherche avec soin, on peut retrouver aussi quelques éléments cancéreux disséminés dans le stroma fibreux, comme on peut le voir dans les formes squirrheuses de certains épithéliomas atypiques du sein. Enfin, au point de vue cytologique pur, dans quelques cas, des examens précis ont été faits.

C'est ainsi que dans la moelle fémorale de l'observation XI de Parmentier et Chabrol, l'examen histologique montre que l'organe est en pleine activité. Les éléments médullaires sont constitués par des myélocytes neutrophiles ou éosinophiles, par de petits mononucléaires non granuleux. Il y a de nombreux globules rouges nucléés, des normoblastes et peu de mégakaryocytes. Ces auteurs n'ont pas retrouvé de mégakaryocytes. Dans cette observation, les signes de destruction globulaire sont peu marqués au niveau de la moelle : le pigment est en faible quantité. Enfin, ce qui frappait surtout dans les examens histologiques de cette moelle, c'était la présence d'amas cellulaires disposés en placards ou noyaux disséminés un peu partout, composés de cellules polyédriques étroitement unies, de taille double ou triple de celle d'un leucocyte avec noyaux irréguliers, figure de kariokinèse et qui sont des éléments néoplasiques.

Dans notre observation, où la presque totalité du corps vertébral est remplacée par du tissu pathologique, soit nécrosé, soit fibreux, soit cancéreux, c'est en de très rares points qu'il y a de la moelle rouge avec des formes myéloïdes nettes : myélocytes neutrophiles et éosinophiles, avec des globules nucléés, normo ou mégakaryoblastes. Nous avons rencontré quelques mégakaryocytes. Enfin, nous avons trouvé quelques traces de pigments dans les cellules mononucléées.

En résumé, des constatations histologiques, il résulte que, dans toutes nos observations, soit macroscopiquement, soit microscopiquement, il y a des envahissements de la moelle osseuse. Envahissement très étendu au niveau de la plupart des os, même si les prélèvements ont été multiples. La moelle qui reste est profondément modifiée, elle a toujours un certain nombre des caractères de la moelle rouge en pleine reviviscence. Il n'y a pas anhématopoïèse, mais à cause du grand nombre d'hématies nucléées lancées dans la circulation, on peut se demander s'il ne s'agit pas de dyshématopoïèse.

La *rate*, souvent hypertrophiée, pèse 400, 600 grammes et c'est son volume énorme qui peut faire croire à l'anémie d'origine splénique. Elle peut être ou non envahie par le cancer.

Dans un certain nombre d'observations, dont celle de Parmentier et Chabrol, elle ne l'est pas. Elle paraît alors rouge sombre à la coupe, le tissu splénique est parfois très augmenté de volume, par prolifération du tissu conjonctif, ou très ramolli. Les folli-

cules sont assez nets. Les lésions sont surtout remarquables par l'existence d'une réaction myéloïde plus ou moins intense. Les follicules ne présentent, à côté des lymphocytes et des mononucléaires, que quelques myélocytes. Il semble que ce soit surtout au niveau de la pulpe que l'on trouve le maximum de réaction. Si l'on fait un frottis sur lame, on rencontre alors, à côté de globules rouges anormaux, de très nombreux globules rouges nucléés, de la variété mégalo-blastique, quelques mégaloblastes, des polynucléaires, des éosinophiles, quelques myélocytes surtout neutrophiles. On n'a pas signalé la présence de mégakariocytes. Les lésions de sidérose sont tantôt discrètes, tantôt très marquées, témoignant d'une hémolyse intense au niveau de la rate.

Kurpjuweit aurait déjà signalé dans la rate des cellules néoplasiques, mais dans notre observation I, il s'agit d'un envahissement secondaire d'un type un peu spécial. Elle ne présentait aucun noyau macroscopique, on y voyait par endroits des points blanchâtres ressemblant aux granulations pleurales, surtout de grandes traînées grisâtres, par places elle est envahie par du tissu de sclérose. Enfin, en quelques points, elle a sa teinte normale.

A l'examen histologique, tout le parenchyme est remplacé par un stroma fibreux, contenant des éléments épithéliomateux, où on ne retrouve ni follicules, ni cordons. En certains points, on trouve, au milieu du néoplasme, des follicules très altérés, où, en dehors des lymphocytes, on aperçoit quelques polynucléaires et des myélocytes éosinophiles. Enfin,

sur une préparation où la rate présentait une teinte rougeâtre, on a trouvé de grandes nappes formées par des globules rouges nucléés, de toutes tailles : normoblastes, mégaloblastes et des myélocytes. La prédominance des éléments de la série rouge est extrêmement nette. En somme, dans une rate le plus souvent augmentée de volume, mais non obligatoirement envahie par le cancer, on retrouve des signes d'une reviviscence fœtale extrêmement nette, la régénération sanguine des éléments de la série rouge ne semble pas douteuse dans la rate.

Les *ganglions* n'ont pas été examinés dans tous les cas. Dans un cas de Kurpjuweit, ils contenaient des globules rouges et des myélocytes neutrophiles. Dans aucun cas, ils ne renfermaient de surcharge pigmentaire. Dans notre observation, au contraire, les ganglions étaient envahis par le néoplasme, dont on retrouvait quelques éléments dans les sinus. Les follicules étaient hyperplasiés. Il y avait parfois des éléments multinucléés autour des noyaux néoplasiques. Mais nous n'avons pas trouvé de réaction myéloïde. Par contre, il y avait de nombreux macrophages surchargés de grains pigmentaires non anthracosiques.

Le *foie*, examiné par plusieurs auteurs, est parfois augmenté de volume, avec, dit Marcorelles, des taches gris-blanchâtres dues à des amas leucocytaires et donnant un peu l'aspect des foies leucémiques. Ces taches sont des amas leucocytaires. Histologiquement, les auteurs ont signalé la dégénérescence graisseuse, les espaces-porte sont parfois le siège d'infiltrations

inflammatoires. Souvent, les cellules hépatiques sont imprégnées de pigments ferriques, indice d'une hémolyse intense. Dans notre observation, nous avons retrouvé dans les capillaires des hématies nucléées, mais pas de vrais foyers d'érythropoïèse. Mais, dans ce cas-là, le foie était le siège d'un envahissement diffus par le néoplasme. Pas de noyaux néoplasiques véritables, mais de grandes nappes d'infiltration formées par du tissu fibreux contenant quelques éléments cancéreux. Les éléments cancéreux semblent, par places, s'infiltrer par voie capillaire entre les travées hépatiques.



Si nous voulons résumer ces faits anatomiques, dans le cas où ce syndrome d'anémie splénique n'est qu'une forme clinique des tumeurs secondaires des os, nous dirons :

1° Il existe toujours des métastases osseuses qui ne modifient pas toujours ou qui modifient peu l'os dans sa forme extérieure, cette altération de l'os dans sa consistance donne parfois des images radiographiques intéressantes pour le diagnostic. Ces métastases se rencontrent toujours histologiquement et macroscopiquement dans la moelle osseuse, qu'elles remplacent d'une façon très diffuse. Parfois, tout le champ hématopoïétique médullaire est presque détruit par le néoplasme. En tout cas, ce qui en reste présente toujours l'aspect de la moelle rouge en fonc-

tionnement, un peu viciée cependant dans le sens de la production d'hématies nucléées en grand nombre lancées dans la circulation.

2° La rate, qui est toujours hypertrophiée, parfois d'une façon considérable, présente toujours, au point de vue histologique, des foyers d'hématopoïèse qui montrent que cet organe est le siège d'une reviviscence fœtale certaine. Dans quelques observations, la rate est envahie par le néoplasme.

3° Les ganglions et le foie n'ont jamais été, d'après les auteurs et notre observation, le siège d'une érythropoïèse véritable.

4° Enfin si, dans quelques observations, il était facile de mettre en évidence une hémolyse, à cause de la surcharge pigmentaire de certains organes, dans d'autres cas, il n'y a nulle part de surcharge pigmentaire pour admettre une hémolyse anormale.

CHAPITRE VI

Pathogénie

Il est intéressant de discuter cette variété particulière d'anémie cancéreuse et d'interpréter les causes qui entraînent cette modification anormale de la formule sanguine, qui n'est pas sans faire penser, à certains points de vue, à la leucémie myéloïde.

Chez les cancéreux, l'anémie peut être due à des causes diverses : on peut accuser l'alimentation insuffisante, s'il s'agit d'une localisation gastrique du néoplasme, les hémorragies répétées par ulcération de la tumeur, quand c'est une tumeur du tube digestif, les infections secondaires favorisées par l'ulcération. Dans ces cas, les constatations hématologiques permettent de rapprocher ces faits des anémies post-hémorragiques, avec les réactions sanguines normales qui les accompagnent, avec apparition de globules rouges nucléés, signes de reviviscence médullaire ou d'hyperactivité insuffisante de l'hématopoïèse, quand

les hémorragies se répètent, le nombre des globules rouges atteint un chiffre trop peu élevé.

Mais, dans les néoplasmes petits, non ulcérés, non saignants et s'accompagnant malgré tout d'un appauvrissement considérable du sang, il faut penser à une autre cause : les toxines sécrétées par les cellules cancéreuses.

L'action hémolytique du sérum des cancéreux est bien connue. Les premiers, Lewis et Tweedie l'ont rencontrée. Clerc et Weil ont trouvé l'action hémolytique du sérum des cancéreux dans presque tous les cas d'évolution récente. Weinberg et Mello sont moins formels sur la présence d'isolysine. Cependant, de toutes les études, il reste un fait acquis, c'est que dans le cancer le sérum a sur les globules rouges humains un pouvoir hémolytique dont l'origine est due à la présence de la tumeur. Il y a des preuves anatomiques de cette destruction sanguine par la présence de sidérose anormalement développée dans les organes chargés de retirer de la circulation les hématies dont le rôle est terminé. La rate, le foie, même, dans les cas intenses, les ganglions, la moelle.

Cette interprétation est-elle suffisante pour expliquer les phénomènes que nous avons constatés lorsqu'il y a des métastases médullaires ? Luzatto rapporte un cas de cancer gastrique avec réaction myéloïde du sang, présence de nodules métastatiques dans la moelle, et où l'examen histologique révèle une forte sidérose splénique et hépatique, d'où la conclusion d'une hémolyse suffisante pour tout expliquer.

Dans toutes les observations que nous rapportons, les formules sanguines sont un peu particulières, du fait de la présence des hématies nucléées, des mégalo-blastes. Ce sont là des constatations un peu particulières. Dans les anémies cancéreuses banales ou dans les hémorragies répétées, on peut voir apparaître des normoblastes temporairement ou d'une façon prolongée, quand le chiffre des globules rouges atteint un taux extrêmement bas. Les mégalo-blastes sont exceptionnels, les myélocytes n'apparaissent pas toujours, même dans les anémies intenses, dans les proportions telles que celles que nous avons dans les observations, 11 % par exemple. Pour expliquer une augmentation des hématies nucléées allant jusqu'à 44 %, dans l'observation de Parmentier et Chabrol, avec parfois les deux tiers de mégalo-blastes, il faut une autre influence que la diminution des globules rouges par hémolyse ou hémorragie, qui n'explique pas non plus le nombre élevé des myélocytes.

D'ailleurs, dans ces cas, l'examen histologique des organes hématopoiétiques est intéressant et diffère de la réaction qu'ils présentent au cours des anémies cancéreuses banales. Notamment, les mégalo-blastes sont la règle dans les moelles osseuses néoplasiques, les myélocytes y sont beaucoup plus nombreux. La rate, hypertrophiée, ce qui est rare dans l'anémie pernicieuse ou l'anémie cancéreuse banale montre la transformation myéloïde.

Cette présence anormale d'hématies nucléées, cette apparition de mégalo-blastes, de myélocytes font penser qu'il y a plus qu'une régénération nécessitée par une hémolyse due aux toxines cancéreuses.

La métastase osseuse médullaire intervient certainement dans la constitution de cette formule.

S'agit-il d'anhématopoièse ? Depuis les travaux de Hayem, qui en a montré l'importance, l'anémie aplastique réalise le type de l'insuffisance médullaire, la moelle jaune constituant son caractère anatomique, l'examen du sang montrant l'absence de régénération cellulaire. Vaquez et Aubertin, dans leurs études sur les anémies par anhématopoièse, ont élargi ce cadre et montré que l'anémie plastique à moelle rouge se subordonnait, dans une certaine mesure, à ce processus. Mais, dès le premier abord, il semble exister une contradiction entre hyperplasie et anhématopoièse.

Parmentier et Chabrol se sont servis d'un autre terme, que nous employerons volontiers, il s'agit plutôt de dyshématopoièse.

Comment se produit cette dyshématopoièse ?

Bien qu'on sache qu'une minime quantité de tissu myéloïde puisse régénérer le sang, il se peut que le rétrécissement du champ de l'hématopoièse normal soit un des facteurs de cette modification de la formule sanguine. C'est ainsi que, dans notre observation I, tous les os semblaient envahis dans leur moelle par des métastases néoplasiques. Ces métastases étaient d'ailleurs faites par voie sanguine, comme l'indiquent les examens du foie notamment. Il ne doit pas rester beaucoup de moelle osseuse fonctionnant physiologiquement. Même plus, la rate elle-même, qui présente par places des sièges de revivis-

cence foétale, de réaction myéloïde, est envahie aussi par le processus néoplasique. La régénération sanguine est donc gênée dans ses derniers retranchements, la prolifération néoplasique ne laisse qu'une infime partie du champ hématopoiétique normal. On comprend que, dans ces conditions, le cycle normal de l'hématie n'ait plus le temps de se produire, que des normoblastes, des mégaloblastes soient lancés dans la circulation. C'est une première hypothèse, que des examens complémentaires pourraient confirmer. Mais les cas récents de métastases osseuses multiples rapportés par Mme S. Laborde et ses collaborateurs ne paraissent pas s'être accompagnés de modifications de la formule sanguine, ou tout au moins elle n'est pas signalée dans les observations. D'ailleurs, l'examen histologique n'a pas été fait pour montrer le degré d'atteinte de la moelle osseuse elle-même.

D'autre part, dans les observations comme celle de Parmentier et Chabrol, l'envahissement médullaire était microscopique et l'on peut se demander si, dans ces conditions, le rétrécissement du champ hématopoiétique est suffisant pour créer le syndrome. Non pas. Il faut, croyons-nous, faire intervenir un autre mécanisme. La dyshématopoïèse est due à l'action du pouvoir hémolytique, qui agit *in situ*, par la présence des cellules néoplasiques au milieu du centre producteur sanguin. Son action s'exerce non seulement sur les éléments formés prêts à être lancés dans la circulation, mais encore sur ceux qui, jeunes, n'ont pas fait leur évolution complète. Il peut donc y avoir

un certain degré d'hémolyse, comme le témoigne la sidérose du foie, de la rate, des ganglions (ces derniers intervenant dans notre observation I, puisque la rate est presque annihilée), mais surtout la fonction hématopoiétique est gênée dans son organe habituel : la moelle osseuse, d'où l'hypertrophie splénique et sa réaction myéloïde, sa reviviscence foétale. Elle est troublée et ne mène pas jusqu'au bout l'évolution normale des éléments qu'elle est chargée de former. Même, elle ne les forme plus dans les proportions habituelles où elle le fait. Il s'agit donc bien d'une dyshématopoièse. Il est donc certain que, sans nier le rôle de l'hémolyse cancéreuse dans la production de l'anémie chez des malades atteints de métastases médullaires, elle ne suffit pas à tout expliquer.

Le cancer agit par l'intermédiaire de ces métastases sur le champ normal de l'hématopoièse, soit en le rétrécissant, en l'étouffant d'une façon mécanique (myélophthisie), soit d'une façon toxique (myélotoxicose), soit d'une manière irritative. L'hématopoièse est non pas arrêtée définitivement, mais entravée et viciée dans son fonctionnement.

C'est la dyshématopoièse qui entraîne l'anémie, la myélémie, comme la splénomégalie, par réaction myéloïde, hyper-fonctionnement, reviviscence foétale de vicariance. Dans ces conditions, le syndrome splénomégalique avec anémie et myélémie est créé de toutes pièces par le néoplasme et ses métastases médullaires, qui s'extériorisent aussi cliniquement par les douleurs osseuses.

CHAPITRE VII

Pronostic et Traitement

Il est évident que la multiplicité des métastases qui sont la base anatomique du syndrome ne pousse guère à la discussion d'un pronostic qui, de toute façon, est fatal. Cependant, il est intéressant de savoir si l'apparition d'un tel syndrome accélère l'évolution terminale.

En général, quand les douleurs osseuses apparaissent, la maladie évolue depuis plusieurs mois ; mais le malade vit encore pendant un laps de temps qui varie de 7 mois à 2 mois. L'évolution est plutôt rapide et dans un cas de Frese, elle n'a pas duré deux mois. La mort survient après des phases de douleurs osseuses très pénibles, par progrès de la cachexie et aggravation de l'état de faiblesse.

Il paraît un peu surprenant, de prime abord, de vouloir essayer de traiter ces malades non pas seulement d'une façon symptomatique, mais d'une manière étiologique. Cependant, nous avons aujourd'hui deux armes qui nous permettraient d'agir efficacement, l'une sur l'hématopoïèse, l'autre sur la néo-production cancéreuse.

Nous pouvons agir d'une part sur les productions cancéreuses au niveau des os, même si elles sont généralisées, diffuses, et ceci n'est pas une simple hypothèse. Dans une discussion à l'Association du Cancer (1925), à propos d'une communication de Mme S. Laborde, Jouveau, Dubreuil et A. Roque, M. Beclère signale des améliorations fonctionnelles et des sédations des phénomènes douloureux obtenues par la radiothérapie de ces malades. Récemment, à la même Société, Nabias a traité par la curiéthérapie des métastases osseuses et a obtenu des modifications non seulement fonctionnelles, mais radiographiques, des lésions osseuses.

Nous pourrions donc, à la rigueur, faire disparaître ou diminuer l'intensité des proliférations néoplasiques dans la moelle osseuse. Ce serait le premier temps d'une thérapeutique basée sur les mêmes principes que celle exposée par M. Roque dans le traitement des leucémies chroniques. La néo-production détruite, on pourrait essayer la thoriumthérapie, puisque le thorium en inhalations s'est révélé, dans des cas nombreux, capable de produire, dans la phase initiale de son utilisation, une surproduction des hématies et des leucocytes.

Ces tentatives thérapeutiques n'éviteront pas l'évolution fatale, mais si notre action sur les phénomènes douloureux était suffisante, nous devrions déjà nous estimer satisfait d'une thérapeutique symptomatique qui soulagera un malade condamné à une mort certaine.

CONCLUSIONS

I. — A côté des formes où le cancer secondaire modifie l'os dans son aspect et sa consistance, altérant ainsi sa fonction de soutien, en créant des syndromes cliniques et radiographiques variés, il en est d'autres où la métastase intéresse surtout la moelle osseuse et se manifeste par un syndrome hématologique spécial.

II. — Dans le *tableau clinique* :

a) Dominant la scène, une anémie splénique, ou plus exactement un syndrome analogue à celui décrit par Weil et Clerc :

anémie considérable avec splénomégalie,
myélémie caractérisée surtout par la présence
de globules rouges nucléés (1 à 44 %).

b) L'existence de *douleurs osseuses* devra faire soupçonner les métastases médullaires ;

c) L'examen complet ou l'interrogatoire permet de dépister la tumeur primitive qui peut passer inaperçue.

III. — L'étude *anatomo-pathologique* montre l'envahissement par voie sanguine probable de la moelle de presque tous les os. Les rares points médullaires non envahis sont le siège d'une hématopoïèse anormale. La rate elle-même, toujours hypertrophiée et parfois envahie par le cancer, prend part à cette régénération sanguine viciée.

IV. — Sans faire intervenir les propriétés hémolytiques des cellules cancéreuses, on peut penser que, dans ces cas, l'envahissement presque total du champ de régénération sanguine normale entraîne, par *dys-hématopoïèse*, les modifications hématologiques et la splénomégalie, qui constituent le syndrome clinique.

Vu :	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	ROQUE.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer ;

Lyon, le 31 Mai 1926.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

Pour le Recteur et par délégation :

Le Doyen de la Faculté de Droit,

L. JOSSERAND.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN. — Les réactions sanguines dans les anémies graves symptomatiques et cryptogénétiques. *Thèse de Paris*, 1905.
- Les anémies par anhématopoïèse. *Semaine Médicale*, 15 juillet 1908.
- BILLINGS. — Signification de l'absence d'hématies nucléées dans les anémies graves. *New-York Med. Journ.*, 20 mai 1899.
- BRAUN. — Tumeur primitive de la prostate et métastases osseuses. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1896, N° 12.
- CLERC (A.) et Gy. — Cancer latent de l'estomac à forme anémique. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 26 mars 1909.
- Cancer gastrique et anémie pernicieuse. *Arch. Malad. du cœur, des vaisseaux et du sang*, avril 1909, n° 4, page 223.
- COSTE. — Cancer vertébral. *Thèse de Paris*, 1925.
- ENGEL. — Un cas d'anémie pernicieuse avec moelle jaune dans les épiphyses. *Zeitschr. f. Klin. Med.* Bd. XL, 1900.
- EPSTEIN. — Etude du sang dans la carcinose métastatique de la moelle osseuse. *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1896, XXX, p. 121.
- FRESE (O.). — Ueber schwere anæmia bei metastatischer Knochen carcinose. *Deut. Arch. f. Klin. Med.*, 1900, Bd. LXVIII, p. 387.
- GIRARD-MANGIN. — De la toxicité des extraits cancéreux, *Soc. de Biol.*, 2 juillet 1909, 26 juin 1909.

- HAYEM. — Forme anémique du cancer de l'estomac. *Presse Médicale*, 1898.
- Sur un cas d'anémie symptomatique extrême. *Gaz. des Hôpitaux*, 28 mai 1907.
- Un cas d'anémie cancéreuse. *Méd. Moderne*, 1897, n° 21.
- HIRSCHFELD (H.). *Fortschritter Med.*, 1901, p. 843.
- *Arch. f. Klin. Med.*, 1903, p. 568.
- HOUSTON (Th.). — *British Medical Journal*, p. 1257. Année 1903.
- ISRAEL et LEYDEN (Von). — *Semaine Médicale*, 1890, p. 70, in *Berlin. Klin. Woch.*, 1890.
- JOLLY (J.). — Traité technique d'hématologie, 1923.
- KURPJUWEIT. — Diagnostic des métastases malignes de la moelle osseuse par l'examen du sang. *Deut. Arch. für Klin. Med.* Bd. LXXXII, 1903.
- LABORDE (S.), JOUVEAU, DUBREUIL et ALICE ROQUE. — Lésions osseuses multiples chez une femme opérée d'un épithélioma du sein. *Bull. de l'Association française pour l'étude du cancer*, 1925, p. 486.
- LABORDE (S.), JOUVEAU et BERTILLON. — Lésions multiples des os (cancer du sein et de la prostate). *Bull. de l'Ass. fr. pour l'étude du cancer*, janvier 1926, p. 4.
- LUZATTO. — Un cas de carcinome gastrique avec anémie pernicieuse par métastase dans la moelle osseuse. *Acc. Med. di Parma*, 28 février 1908.
- MARCORELLES. — Anémie et cancer de l'estomac. *Thèse de Paris*, 1910.
- MÉNÉTRIÉR et AUBERTIN. — Sur un cas de cancer de l'estomac à forme anémique. *Arch. Gén. Méd.*, 1902, p. 658.
- NABIAS. — Traitement des métastases osseuses par la curiéthérapie. *Bull. de l'Ass. fr. pour l'étude du cancer*, année 1926, p. 69.
- NÆGELI. — Anémie pernicieuse et son diagnostic. *Wien. Med. Woch.*, 22 août 1903.
- PARMENTIER et CHABROL. — Anémie grave et métastases cancéreuses dans la moelle des os. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 30 juillet 1909.
- REGNAULT. — Anémie pernicieuse et cancer de l'estomac. *Thèse de Lyon*, 1905.

- ROQUE (G.), CORDIER et REBATTU. — Splénomégalie avec lymphadénie et hyperglobulie. *Lyon Médical*, 1911, p. 914, t. II.
- ROQUE (G.). — Nature et traitement des leucémies chroniques. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 avril 1922.
- ROTKY. — Carcinose osseuse simulant l'anémie perniciose. *Prag. Med. Woch.*, 18 janvier 1908.
- STEMPELIN (O.). — Zur differential diagnose der perniziösen anæmia. *Mediz. Klin.*, 1908, n°s 18 à 21.
- VAQUEZ et AUBERTIN. — Nature de l'anémie splénique myéloïde. *Trib. Méd.*, 14 mai 1904.
- VINCENT (Clovis) et GRÉGOIRE. — Ostéomalacie vertébrale diffuse chez les cancéreux. *Revue Neur.*, 1925, tome I, p. 374.
- WEIL et CLERC. — Splénomégalie avec anémie et réaction myéloïde du sang. *Sem. Méd.*, 1902.
- WEINBERG (M.) et Ugo MELLO. — Recherche sur le sérum des cancéreux. *Soc. Biol.*, 29 octobre 1909.
- WEINBERG. — Sur l'hémodiagn. dans le cancer. *Bull. de l'Ass. fr. pour l'étude du cancer*, 20 décembre 1909.
-

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	9
Historique	11
Observations.....	15
Etude clinique.....	55
Diagnostic	65
Anatomie pathologique	71
Pathogénie.	81
Pronostic et traitement	87
Conclusions.....	91
Bibliographie	93
